UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE-PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1968 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT EN ALGÉRIE

(A propos de 17 cas)

Travail du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le Février 1968

Par

CHABOUNI Abdelhamid
Né le 12 Avril 1942 à DJIDJELLI

MEMBRES DU JURY

Mme A. BENALLEGUE	*Professeur de Clinique Médicale Infantile*	*Président*
M. A. MERIOUA	*Professeur de Pathologie Médicale*	*Juges*
M. S. SLIMANE TALEB	*Professeur d'Histologie et Embryologie*	
M. L. J. ANDRE	*Maître de Conférences Agrégé Pathologie Médicale et Tropicale*	

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1968 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT EN ALGERIE

(A propos de 17 cas)

Travail du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet

THESE

Pour le DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le février 1968

Par

CHEKROUN Abdelhamid
Né le 10 Août 1942 à DJIDJELLI

MEMBRES DU JURY

Mme A. BENALLEGUE — Professeur de Clinique Médicale Infantile — Président
M. A. MEKHOUL — Professeur de Pathologie Médicale
M. S. HAMANE-TALEB — Professeur d'Urologie et d'Andrologie — Juge
M. E. J. ADJOVI — Maître de Conférences agrégé — Juge
Pathologie Médicale de l'Enfant

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE-PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1968 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT EN ALGÉRIE

(A propos de 17 cas)

Travail du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le Février 1968

Par

CHABOUNI Abdelhamid
Né le 12 Avril 1942 à DJIDJELLI

MEMBRES DU JURY

M^me^ A. BENALLEGUE	*Professeur de Clinique Médicale Infantile*	*Président*
M. A. MERIOUA	*Professeur de Pathologie Médicale*	*Juges*
M. S. SLIMANE TALEB	*Professeur d'Histologie et Embryologie*	
M. L. J. ANDRE	*Maître de Conférences Agrégé Pathologie Médicale et Tropicale*	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536513_0024

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HYPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidéle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confréres, si j'y manque.

A la mémoire de mon beau père
Le Docteur Abdallah ARROUM

A la mémoire de mon regretté cousin
Rachid CHABOUNI

A ma Femme :

Qui m'a tant aidé tout au long de ce travail .

A ma Fille Nawal :

Que j'aime de tout mon coeur .

A mon père :

Qui a fait tant de sacrifices pour me permettre de continuer mes études.

A ma mère :

Qui a souffert en silence.

A mes beaux parents :

A mes oncles Ahmed et Omar.

A mes oncles Abderrahmane et Nouredine.

A mes frères et soeurs.

A mes amis

A tous les miens

Je dédie cette Thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur BENALLEGUE

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous conservons précieusement le souvenir de notre stage dans son service ; elle a su nous initier à l'étude de la pédiatrie. La clarté de son enseignement et l'étendue de ses connaissances nous ont profondément marqué. Elle nous a confié le sujet de ce travail et a veillé à sa réalisation. Elle nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre grand respect.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur MERIOUA
Professeur de Pathologie Médicale

Nous avons bénéficié de son enseignement remarquable de clarté et d'efficacité.
Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge et nous lui exprimons notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur SLIMANE-TALEB
Professeur d'Histologie et Embryologie

Son enseignement remarquable restera pour nous un des meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant et nous sommes particulièrement heureux de le compter parmi nos juges.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre attachement et notre reconnaissance.

Monsieur ANDRE
Maître de Conférence Agrégé
(Pathologie Médicale et Tropicale)

En témoignage de reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail en acceptant de faire partie de notre jury.
Qu'il veuille bien trouver ici notre hommage respectueux.

La soutenance de cette Thèse me donne la joie de dire ma reconnaissance à :

Monsieur le Professeur Agrégé ALI AIT-KHALED

Il nous a initié à ce que doit être le comportement du Médecin au lit du malade. Son expérience, sa conception du travail en équipe, son respect de l'humain nous ont profondément marqué.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Au Docteur GRANGAUD :

Il nous a aidé et conseillé tout au long de l'accomplissement de ce travail. Nous avons pleine conscience de l'ampleur de la dette de reconnaissance à son égard. Il est pour nous un exemple de loyauté et de dévouement.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Nous tenons à remercier tout le personnel du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet, pour sa collaboration dans la réalisation de ce travail.

Nous conduirons cette étude selon le plan suivant :

PREMIERE PARTIE /

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - CLINIQUE

IV - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

VI - L'EVOLUTION

VII - ETIOLOGIE

DEUXIEME PARTIE /

I - LE TRAITEMENT

II - PRONOSTIC

III - CONCLUSION GENERALE

IV - BIBLIOGRAPHIE

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

La Mucoviscidose se définit comme une maladie générale congénitale et familiale (68), déterminée par la transmission d'une altération enzymatique cellulaire entraînant au niveau des glandes muqueuses de l'organisme, la sécrétion d'un mucus de composition anormale. Comme nous le verrons par la suite, les glandes non productrices de mucus sont également touchées par la maladie (65).

Depuis 1938 de très nombreuses observations sont publiées dans le monde entier attestant la diffusion de la maladie et aussi l'intérêt porté à son étude. Cet intérêt réside en effet dans une meilleure connaissance de la maladie, dans sa fréquence relative qui n'est plus mise en doute grace au test de la sueur qui permet de faire le diagnostic même dans les formes mineures, dans l'espoir d'élucider un jour son étiopathogénie, dans sa thérapeutique palliative, enfin dans son pronostic habituellement grave et qui est actuellement tempéré d'un certain optimisme.

Le Professeur Mme BENALLEGUE a bien voulu nous proposer de consacrer cette thèse inaugurale à l'étude de la Mucoviscidose chez l'enfant en Algérie.

Après un préambule historique qui permettra d'apprécier l'évolution des idées en ce qui concerne cette maladie, nous envisageons dans une première partie les faits d'observation cliniques, biologiques et anatomopathologiques. Dans une seconde partie, plus spéculative, nous aborderons les problèmes étiologiques et génétiques de la Mucoviscidose. Enfin, nous essayerons de tracer une ligne de conduite thérapeutique, tenant compte des réalités diététiques rencontrées dans notre Pays.

HISTORIQUE

Lorsque l'on se penche sur l'étude historique de la Mucoviscidose on se rend compte que depuis les premières observations jusqu'à nos jours la connaissance, quoique incomplète, de la maladie est passée par trois étapes successives.

La première étape de 1904 à 1938 peut être aisément qualifiée d'étape pancréatique car la maladie a été purement et simplement assimilée à une fibrose kystique du pancréas.

La deuxième étape de 1938 à 1953 est l'étape capitale dans le devenir de la fibrose kystique du pancréas, capitale tant au point de vue clinique car la maladie est individualisée et on associe l'atteinte pancréatique au reste de la symptomatologie que du point de vue biologique par la découverte des anomalies de la sueur et la naissance du test de la sueur.

La troisième étape, de 1953 à nos jours caractérisée d'une part par une meilleure connaissance clinique de la mucoviscidose, d'autre part par l'orientation des recherches dans les domaines génétiques, biologiques et biochimiques. Cependant, on étiopathogénie demeure encore inconnue.

A) L'ETAPE PANCREATIQUE

En 1904 REBOUL évoque un infantilisme pancréatique. Une année plus tard LANDSTEINER rapporte l'observation d'un enfant mort par iléus méconial et décrit les lésions pancréatiques. En 1913 c'est au tour de GARROLD et HURTLEY de publier un cas de stéatorrhée chez un garçon de 6 ans dont le pére était mort d'une bronchopneumonie ; ils parlaient déjà de stéatorrhée congénitale familiale ; à leur tour PASSINI, MILLER et PERKINS en 1920 rattachent des cas semblables à une insuffisance pancréatique et décrivent les lésions anatomiques d'atrophie acineuse avec dilatation des canaux excréteurs. Quatre années plus tard CLARK et HADFILL publient 9 observations de maladies fibrokystiques du pancréas et établissent le diagnostic différentiel entre cette affection et la maladie coeliaque. En 1935 FANCONI et HETLINGER décrivent une fibromatose kystique du pancréas d'origine congénitale et accompagnée de bronchectasie (43).

B) LA DEUXIME ETAPE : 1938 à 1953

C'est l'étape du diagnostic. C'est celle que nous avons qualifiée de capitale dans le devenir de la maladie. En effet, Dorothy ANDERSEN assure en 1938 (1), à la maladie, son entité nosologique en englobant dans le tableau de la Mucoviscidose, l'iléus méconial, les formes du premier âge associant manifestations digestives et pulmonaires, les formes tardives qui prennent le masque de la maladie coéliaque. ANDERSEN (1) BLACKFAN et MAY (14) et ensuite HARPER (61) prouvent sur le plan anatomo-pathologique l'individualité de l'affection ; LOWE et MAY en 1948 (97) proposent le terme de fibrose pancréatique pour désigner la maladie. Sa génétique ne tarda pas à être mise en lumière par FANCONI et BOTSZLIN puis ANDERSEN et HODGES (3) qui affirment le caractére héréditaire de la maladie et son mode de transmission de type récessif.

Pour FARBER (44) il s'agissait d'un troube d'origine génétique de la sécrétion élaborée par toutes les glandes muqueuses de l'organisme, ce trouble étant caractérisé par une augmentation de la viscosité des sécrétions muqueuses, d'où l'i-

l'insuffisance digestive et pulmonaire par obstruction. Avec LOBDIAN (15 et 16) ils substituent alors le terme de mucoviscidose ou mucose à celui de fibrose kystique du pancréas devenu trop restrictif.

Le tableau clinique de la maladie est complété par KESSLER et ANDERSEN (79) en 1951 par une découverte d'une importance considérable, à savoir, la sensibilité notable des malades atteints de mucoviscidose aux influences thermiques telle que le coup de chaleur : la déperdition saline dûe à un stress thermique entrainant la mort dans certains cas. Les travaux de DI SANT'AGNESE et DARLING (39) allaient changer complétement le devenir de la maladie ; ils découvrent des anomalies électrolytiques de la sueur et par là même mettent au point une méthode diagnostique basée sur l'analyse de la sueur ; c'est la naissance du test de la sueur qui permet au clinicien de faire le diagnostic de la maladie même dans les formes mineures. Mais cela l'oblige aussi à reviser la conception etiopathogénique de la Mucoviscidose, puisque des glandes qui ne produisent pas de mucus sont également touchées par la maladie.

Récemment, certains auteurs ont proposé les termes de dyséxocrinose ou "écrinose" et exocrinopathie qui n'apporte rien de plus au terme de Mucoviscidose généralement admis (69).

Nous constatons donc que cette deuxième étape est l'étape la plus importante pour ce qu'elle apporte de nouveau dans l'étude clinique de la Mucoviscidose, dans ces méthodes diagnostiques et surtout par ce qu'elle a fait de la Mucoviscidose non plus une maladie pancréatique, non plus une atteinte des glandes à mucus mais une maladie générale, une maladie des parenchymes glandulaires, nouvelle conception qui annonce la troisème étape.

C TROISIEME ETAPE : DE 1953 à NOS JOURS

Nous avons dit qu'elle était caractérisée par une meilleure connaisance de la maladie qui pose déjà le problème de sa fréquence, par la mise au point de son traitement même palliatif, par la recherche des conducteurs de la tare en pratiquant des enquêtes familiales et des tests de la sueur dans les fratries ayant un enfant malade, par l'orientation des recherches dans les domaines génétiques, biochimiques et immunologiques afin

d'essayer d'élucider l'inconnue qu'est son étiopathogénie.

De cette étude historique découlent trois ordres de faits qu'il faut souligner :

- Nous ne connaissons pas encore son mécanisme étiopathogénique.
- Son pronostic n'est pas toujours mauvais ; nous aurons l'occasion d'y revenir.
- sa fréquence relative est de plus en plus affirmée.

CLINIQUE

En 1938 Dorothy ANDERSEN assurait à la maladie son entité nosologique en rassemblant sous le nom de maladie fibrokystique du pancréas, l'iléus méconial, les formes du 1er âge associant manifestations digestives et pulmonaires, les formes tardives qui prennent le masque de maladie coéliaque.

Ensuite la naissance du test de la sueur a conduit à multiplier les aspects paucisymptomatiques ou trompeurs de la maladie et à y rattacher des syndromes qui jusqu'alors ne semblaient contracter aucun lien avec elle (22).

Ce sont ces différents aspects de la Mucoviscidose que nous allons essayer de voir à présent : le tableau clinique est différent selon qu'il s'agisse du nouveau-né ou du nourrisson.

A/ La forme du nouveau-né

C'est l'iléus méconial.

1°/ - Fréquence :

Selon SNYDER l'iléus méconial survient dans 5 à 15 % des cas de Mucoviscidose d'aprés les statistiques (133). Sur 15 cas de Mucoviscidose confirmés, FEIGELSON trouve 2 iléus méconiaux, dont 1 est incomplet car le méconium avait été en partie évacué (45). CAUSSADE et NEIMAN ont relevé un seul cas d'iléus méconial dans 9 Mucoviscidoses ; cette proportion est conforme au pourcentage enregistré par les Suisses et les Américains (22). En effet BODIAN pense que l'iléus méconial est un accident facultatif de la Mucoviscidose puisqu'il ne survient que dans 10 % des cas (15) BERNHEIM et MONNET ont réalisé une étude sur 41 familles dont un enfant au moins a été hospitalisé pour maladie fibrokystique du pancréas : ils retrouvent sur 64 tarés 5 iléus méconiaux. La fréquence de l'iléus méconial au cours de la maladie semble faible ; REPESSE cite le pourcentage de 3 % à l'hopital des ENFANTS MALADES à PARIS (124). Par contre la Mucoviscidose est une étiologie fréquente de l'iléus méconial puisque 50 % environ des iléus méconiaux lui appartiennent.

Pour notre part sur 17 observations de Mucoviscidose

nous n'avons noté aucun cas d'iléus méconial. Toutefois ce fait ne nous semble pas pouvoir être correctement interprété dans la mesure où la clinique de Pédiatrie de l'hôpital PARNET ne recrute les nourrissons qu'à partir de l'âge de 1 mois. Cependant au terme d'une enquête menée à la maternité de l'hôpital PARNET il semble que l'iléus méconial est exceptionnellement rencontré chez les nouveaux-nés et que la preuve de son étiologie n'est pas toujours établie.

AUTEURS	MUCOVISCIDOSES	ILEUS MECONIAUX
FEIGELSON	15	2
CAUSSADE, NEIMAN	9	1
BERNHEIM, MONNET	64	5
TOTAUX	88	8

Tableau n° 1 : Fréquence de l'iléus méconial.

2°/ - CLINIQUE :

Selon PAQUOT le tableau clinique de l'iléus méconial est celui d'une occlusion grave du nouveau-né, obstruction siégeant à la partie inférieure du tractus digestif (117).

L'enfant est normal à la naissance mais les manifestations cliniques sont très précoces. Le 1er jour, il n'évacue pas son méconium. Aprés, il refuse son biberon, l'abdomen se ballonne et on peut voir se dessiner sous la paroi des ondulations péristaltiques.

Le 3ème jour et parfois plus tôt apparaissent des vomissements d'allure méconiale et des signes de déshydratation (85)

Devant ce tableau d'occlusion néonatale, peu d'arguments cliniques plaident en faveur du diagnostic étiologique. PAQUOT souligne que dans un petit nombre de cas la palpation de la paroi abdominale donnant une sensation de contenu caoutchouteux, pâteux dans les anses intestinales permet d'évoquer ce diagnostic (117).

Avant que n'apparaisse une altération de l'état général, le nouveau-né doit être acheminé vers un centre de chirurgie néonatale.

L'examen radiologique de l'abodomen sans préparation permet parfois le diagnostic en montrant une dilatation aérique des anses grêles se continuant par un segment intestinal de calibre moins important siégeant à la partie inférieure de l'abdomen et à droite, d'apparence mouchetée dûe à un mélange de gaz et de méconium : cette image est absolument caractéristique mais ne se trouve que dans un tiers des cas (85). PAQUOT pense que l'élément déterminant du diagnostic radiologique est la variation dans la taille des anses dont certaines sont fortement distendues, d'autres modérément élargies et certaines même de taille normale (117)

Le lavement baryté est formellement contre-indiqué comme dans toutes les formes d'obstructions basses (69).

MEEKER, HILL et KINCANNON ont proposé l'élargissement du terme d'iléus méconial pour désigner 3 types cliniques de cette manifestation : l'iléus méconial classique, l'iléus méconial compliqué et l'iléus méconial temporaire (107).

Le terme d'iléus méconial classique serait réservé aux nouveaux-nés atteints de Mucoviscidose dont l'état exige l'intervention chirurgicale d'une manière absolue ; l'iléus méconial compliqué désignerait la péritonite méconiale qui surviendrait après la gangrène de l'anse iléale et sa perforation ; enfin l'iléus méconial temporaire représentait une forme mineure de l'iléus méconial et serait un simple retard ou une difficulté à l'évacuation du méconium.

Quoiqu'il en soit la nature méconiale de l'iléus reconnue, l'intervention chirurgicale est systématique et malgré tous les soins post-opératoires, le pronostic est très sombre et la majorité des malades meurt dans les jours suivant l'intervention par occlusion persistante soit par choc opératoire, soit des complications pulmonaires suppuratives.

B/ La forme du nourrisson :

Dans la très grosse majorité des cas, soit environ 95 %, la maladie débute avant la fin de la première année. En Algérie, comme le prouvent ces 17 observations, nous voyons la

plupart de nos malades **plus tardivement.** Ceci s'explique d'une part par le fait que les parents amènent leurs enfants tard à la consultation ; d'autre part, les formes sévères évoluent vers la mort avant que l'enfant ait consulté ou que le diagnostic ait pu être évoqué. On trouve associés les troubles de l'état général, l'insuffisance digestive et les troubles respiratoires. Tantôt on assiste à une évolution simultanée de tous les signes, tantôt à une évolution en deux temps, les premiers signes à apparaître étant le plus souvent l'hypotrophie et les troubles digestifs. Ce sont les formes à symptomatologie complète qui correspondent au tableau clinique classique de la Mucoviscidose. A côté de ces formes existent cependant des formes mineures que le test de la sueur a permis de dcceler.

RETARD STATURO-PONDERAL	MANIFESTATIONS DIGESTIVES		MANIFESTATIONS PULMONAIRES	
13 fois	11 fois		5 fois	
- dimunition du poids - dimunition de la taille	selles diarrhéiques ou molles	luisantes abondantes, graisseuses fétides	tous quinteuse	séche ou productive pas de température surinfection

Tableau n° 2 : Fréquence respective des diverses manifestations cliniques.

Cez nos malades les ymptômes qui ont permis d'évoquer le diagnostic et par la suite pratiquer le test de la sueur ont été assez divers.

Diarrhée chronique et retard staturo pondéral	Ulcus	Oedème de carence	Pneumopathie aigue ou chronique	Pré-cirrhose
8	1	2	5	1

Tableau n° 3 : Les diverses manifestations cliniques de début.

- Dans 8 cas il s'agissait de diarrhées chroniques et retard staturo pondéral avec ou sans déshydratation qui ont été à l'origine du dosage du chlore dans la sueur.
- Dans 5 cas ce sont des pneumopathies chroniques ; parfois ces signes étaient associés.
- Dans 2 cas des oedèmes généralisés chez un enfant ayant gardé un très bon appétit ont attiré l'attention et ont fait suspecter la Mucoviscidose.
- 1 cas de cirrhose débutante et les examens complémentaires ont incité à pratiquer le test de la sueur. Enfin l'existence d'un ulcère du bulbe chez un enfant de 12 ans a amené à pratiquer le test de la sueur.

1°/ - Les manifestations générales :

Selon BOYER l'hypotrophie qui peut être manifeste à la naissance, apparaît le plus souvent les premières années de la vie (19). Cette hypotrophie est surtout pondérale, la taille demeurant dans les limites de la normale. Dans ses 15 observations CAUSSADE écrit : "Nous avons constament trouvé chez eux des troubles digestifs mineurs ; au début ils avaient encore bon appétit, ce qui ne les empêchaint pas de perdre régulièrement du poids. A la phase avancée de la maladie, l'anorexie s'est installée et l'importance de la dénutrition était alors très péjorative. Cette anomalie a été relevée dans toutes nos observations, même chez les malades nourris au sein" (22). L'incapacité de reprendre du poids malgré une alimentation satisfaisante se manifeste précocement (85).

Sur nos 17 malades, 13 présentent un retard staturo pondéral plus ou moins important.

a) Evaluation du retard staturo pondéral

Normalement le rapport entre le poids réel et le poids théorique ou entre la taille réelle et la taille théorique est égal à 1. Tout rapport inférieur à 1 exprime donc un retard pondéral ou statural.

Nous considérons comme petit retard tout rapport

compris entre 0,8 et 1 ; entre 0,5 et 0,8 le retard est important (voir tableau n° 4).

b) Parmi les manifestations générales, le retard staturo pondéral est incontestablement le plus important. Nos malades ont gardé un appétit relativement normal ce qui ne les empêchait pas de maigrir régulièrement. Ce parodoxe singulier noté par la plupart des auteurs (22) a été particulièrement évident chez D... Moussa (observation n° 13). Le poids a été plus affecté que la taille (voir tableau n° 4). Malgré la thérapeutique et une réalimentation adéquate, les progrés ont été peu sensibles surtout en ce qui concerne la taille.

Au fur et à mesure de leur évolution, la dénutrition prenait le pas et on voyait apparaître une deshydratation plus ou moins importante, particulièrement sévère chez S... Rachid (observation n° 14).

c) L'abdomen est habituellement volumineux; nous n'avons pas retrouvé de hernie ombilicale. Nous n'avons pas retrouvé non plus les troubles du comportement, contrairement à ce qu'écrivent HERBAUT, MELINE et HANVAS (69). Selon ces mêmes auteurs, le prolapsus rectal est une complication courante chez environ 1/5 des malades ; sa fréquence est maximum entre 6 mois et 3 ans ; pour notre part nous n'avons relevé qu'un seul cas de prolapsus rectal chez un enfant de 4 ans (observation n° 1).

Un gros foie a été noté à l'occasion des épisodes de défaillance respiratoire aigue ; il disparait entre les poussées. Cependant une hépatomégalie permanente est habituelle dans les formes qui évoluent depuis longtemps.

L'anémie a été objectivée chez presque tous nos malades mais n'a jamais été une anémie importante comme celle que l'on rencontre dans la maladie coeliaque. C'est une anémie hypochrome ferriprive moyenne gravitant autour de 3,5 millions. D'ailleurs c'est une anémie qui apparaît le plus souvent à la phase d'état.

NOMS	AGE	POIDS	RAPPORT	TAILLE	RAPPORT
BEN... Mustapha	4 ans	6,300 kg	0,39	77 cm	0,75
H...A Zoubir	5 ans ½	9,000 kg	0,50	96 cm	0,87
L... Raffik	3 ans	8,900 kg	0,61	81 cm	0,87
C... Djamal	2 ans	9,850 kg	8,82	70 cm	0,87
R... Abderrahmane	6 ans	11,900 kg	0,59	90 cm	0,78
D... Mohamed	3 ans	8,800 kg	0,60	80 cm	0,84
K... Zoubir	11 ans	26,600 kg	0,79	126 cm	0,89
B... Anissa	4 ans	10,100 kg	0,65		
S... Fatiha	19 mois	5,500 kg	0,52	66 cm	0,82
D... Moussa	6 mois	3,250 kg	0,46		
S... Rachida	1 an	6,500 kg	0,70		
A... Mohamed	10 mois	7,450 kg	0,86		
M... Hakim	18 mois	5,900	0,56	70 cm	0,86

Tableau n° 4 : Evaluation du retard staturo pondéral.

2°/ - Les manifestations digestives :

Observation n° 1

Ben-Mustapha âgé de 4 ans est hospitalisé le 11.10.66 pour retard staturo-pondéral et diarrhée chronique remontant à une année.

L'enfant a 6 frères et soeurs apparement sains ; il est pâle, hypotonique et le retard staturo pondéral est important il ne pése que 6 kilos 300 et mesure 77 cm. Il présente une diarrhée chronique, il tousse de temps en temps. Il présente en outre un prolapsus rectal. Les glandes annexes sont normales.

La radiographie des poumons objective une accentuation de la trame et un espace clair rétrosternal. L'étude des résidus de la digestion met en évidence une insuffisance pancréatique : présence de grains d'amidon et de globules graisseux peu ou pas du tout digérés. La parasitologie est négative et la coproculture montre une flore banale. Le tubage duodénâl n'a pas été pratiqué. Le test de la sueur demandé est positif : 110 meq par litre.

En résumé, il s'agit d'une Mucoviscidose exprimée cliniquement par une diarrhée chronique et un retard staturo-pondéral.

Observations n° 8 :

R... Abderrahmane âgé de 6 ans est admis le 18.3.64 pour diarrhée sanglante et glaireuse chronique (remontant à prés d'une année). Les antécédents concernant la fratrie n'ont pas pu être obtenus. Son état général est rès mauvais et le retard staturo pondéral important. Il pèse 11 kg 900 et mesure 90 cm. L'anfant est pâle.

L'examen montre la présence de râles bronchiques banaux disséminés, une discréte hépatomégalie. La radiographie des poumons montre une discréte augmentation des ombres broncho-vasculaires et une lègère intumescence hilaire bilatèrale. L'étude de résidus de la digestion objective une insuffisance pancréatique par la présence de fibres musculaires et de grains d'amidon non

digérés. L'examen parasitologique des selles montre qu'il existe des lamblias ; la coproculture montre une flore banale. L'électrophérèse des protides objective une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie et augmentation des alpha globulines. Le test de la sueur est très positif : 296 meq ; après quérison de la lambliase la stéatorrhée persiste.

Le régime hyperprotidique et les extraits pancréatiques améliorent l'état général de l'enfant bien que la diarrhée demeure inchangée. Sorti le 21.4.64, il est revu une année plus tard, soit le 21.5.65, la diarrhée existe toujours mais l'état général est meilleur.

En résumé : Mucoviscidose essentiellement traduite par un syndrome digestive à type de diarrhée chronique.

Observation n° 12 :

S... Fatiha âgée de 19 mois est hospitalisée le 27.10.66 pour hypotrophie et diarrhée chronique apparue plusieurs mois auparavant.

Elle a 3 frères et soeurs tous vivants, apparemment bien portants. Le retard staturo pondéral et important, elle ne pèse que 5 kg 900 et mesure 66 cm (normalement 11 kg et 79 cm). Elle présente dans le service une épisode diarrhéique. L'appareil pulmonaire est normal, l'abdomen est distendu avec un ombilic déplissé, une circulation collatérale sus-ombilicale une hépatomégalie dépassant de 2 travers de doigts le rebord costal.

La radiographie des poumons montre une accentuation de la trame ; la coproculture objective une flore banale ; la parasitologie montre l'existence de l'anblias. Les résidus de la digestion prouvent l'insuffisance pancréatique : on y retrouve des globules graisseux et des fibres musculaires non digérées. La ponction biopsique du foie et le tubage duodénal n'ont pas été pratiqués ; l'électrophorèse des protides objective une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie. Le test de la sueur est positif 82 Meq par litre.

Sous traitement l'état général s'améliore, l'enfant ne présente plus de diarrhée et il sort avec un gain pondéral de 300 grammes.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose à forme digestive prédominante.

Observation n° 13 :

D... Moussa âgé de 6 mois est admis dans le service le 22.6.64 pour hypotrophie et diarrhée chronique.

Il a 2 frères et soeurs décédés. 5 autres vivants et bien portants. L'enfant est pâle et le retard pondéral important puisqu'il ne pèse que 3,250 Kg.

- L'abdomen est distendu et très météorisé, l'introduction d'une sonde rectale entraîne une débacle diarrhéique ; le 26 c'est à dire 4 jours après son hospitalisation, il présente une diarrhée liquide très importante.

L'examen bactériologique des selles a montré la présence d'entérocoque et d'Escherichia intermédium ; parasitologie négative. Les résidus de la digestion objectivent une insuffisance pancréatique.

Le transit du grêle controlé à 2 reprises montre un prolongement de transit du grêle sans signes de dilatation, le test de la sueur est positif : 86 Meq.

Malgré le traitement mis en jeu l'enfant est décédé le 27.7.64 dans un tableau de dénutrition et déshydratation sévère.

En conclusion : Il s'agit d'une Mucoviscidose à forme digestive.

Observation n° 14 :

S... Rachid âgé de 1 ans est hospitalisé en urgence le 9.6.64 pour gastroentérite avec deshydratation intense et

dénutrition. Il a 6 frères et soeurs vivantes dont 2 auraient présenté des diarrhées. D'autre part, plusieurs enfants dans la fratrie sont décédés.

Le malade s'est bien porté jusqu'à l'âge de 10 mois où sont apparues une diarrhée sévère, glaireuse et sanglante, une toux légère. Depuis, l'amaigrissement a été régulier et à l'entrée l'enfant très dénutri pèse 6 kg 400. Il présente une hépatosplénomégalie, une parotidite bilatérale.

L'appareil pulmonaire est normal. La radiographie pulmonaire est normale. La coproculture et la parasitologie sont négatives. La formule sanguine objective une anémie hypochrome.

La réhydratation difficile exige des perfusions répétées. La persistance de la diarrhée incite à demander une étude des résidus de la digestion ; les résultats objectivent une insuffisance pancréatique ; le test de la sueur est positif : 111 Meq par litre (alors que le bilan ionique demandé est satisfaisant).

Aprés une amélioration où l'enfant a repris 1 kg 400 une nouvelle aggravation survient et l'enfant meurt le 27.7.64 dans un tableau de déshydratation et de cachexie en dépit de tous les efforts thérapeutiques.

En résumé : Mucoviscidose extériorisée par une diarrhée sévère et une déshydratation aigue.

Observation n° 16 :

M... Hakim âgé de 18 mois est hospitalisé pour hypotrophie et diarrhée chronique remontant à 4 mois. Il a 5 frères et soeurs tous en bonne santé.

L'enfant est pâle et présente un retard staturo-pondéral puisqu'il ne pèse que 5 kg 900 et mesure 75 cm (normalement 10 Kg et 75 cm). Il présente plusieurs épisodes diarrhéïques dans le service, l'appareil pulmonaire est normal. Les glandes annexes sont normales.

La radiographie des poumons ne montre rien de particulier sinon une accentuation de la trame broncho-vasculaire. La parasitologie est négative ; la coproculture également. L'étude des résidus de la digestion montre une insuffisance pancréatique : présence de quelques fibres musculaires, rares grains d'amidon et de rares globules graisseux.

L'électrophorèse des protides montre une très légère hypoprotidémie, avec hypoalbuminémie et augmentation des alpha 2 globulines. Le test de la sueur est positif : 72 Meq vérifié plusieurs fois.

<u>En résumé</u> : Il s'agit d'une Mucoviscidose exprimée par un syndrome digestif.

Apparemment normal à la naissance, le nourrisson peut présenter ou ne pas présenter des troubles évidents de la digestion intestinale. Selon NELSON, les anomalies des selles sont cependant permanentes et constantes (111). C'est presque toujours au 6ème mois et fréquemment après la 4ième semaine, c'est à dire avant l'introduction du régime des farineux que ces anomalies deviennent évidentes (111). Les selles sont en effet consistantes plus ou moins sèches, mais parfois diarrhéïque ou molles, volumineuses, visqueuses collant aux couches et très fétides. Leur coloration est jaunâtre ou pâle, luisante avec en surface des gouttelettes graisseuses (54). Toutes ces caractéristiques qui selon l'expression de HENNEQUET "pourraient presque suffire à les identifier" (68).

Ces manifestations digestives ont constitué chez 10 de nos malades la principale symptomatologie du tableau clinique ; chez deux autres les antécédents de diarrhées chroniques étaient évidents ; quelques un d'entre eux ont présenté un tableau proche de la maladie coeliaque (voir nos observations). Les différentes anomalies des selles ont été présentes dès le début. Dans la majorité des observations ci-dessus, nous avons été frappés par l'abondance des selles et leurs caractéristiques. Lorsque les manifestations digestives étaient absentes de la scène clinique des troubles de la digestion ont été mis en évidence

par la biologie.

L'atteinte des glandes annexes a été recherchée chez 7 malades : 6 fois, une parotidite avec ou sans sous-maxillite a été retrouvée.

3°/ - Les manifestations pulmonaires :

Observation n° 3 :

H.... A... Zoubir âgé de 5 ans ½ a été examiné le 22.9.66 pour épisodes bronchitiques et digestifs à répétition ; l'étude de la fratrie montre qu'il a un frère décédé à l'âge de 2 ans dans un syndrome analogue et 2 fréres et soeurs vivants, apparemment bien portants.

Né à terme, avec un poids de 5 kg, il présente actuellement un retard staturo pondéral important ; il ne pèse que 11 kg et mesure 102,5 cm, le périmètre cranien est de 50 cm et le périmètre thoracique de 45 cm ; il présente en outre une cardiopathie congénitale. Le téléthorax montre des images floconneuses et une fibrose de la plage pulmonaire droite.

L'examen des selles objective nombreuses fibres végétales intactes et de très nombreux grains d'amidon à demi dégradés. La parasitologie et la coproculture n'ont pu être réalisées ; l'hyperglycémie provoquée n'a pas été faite ; le test de la sueur est positif : 98 Meq.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose exprimée par des épisodes bronchitiques et diarrhéïques à répétition.

Observation n° 4 :

M... Fatna âgée de 10 ans est hospitalisée le 23.10.66 pour une toux et une diarrhée ayant apparue 6 mois auparavant. 2 frères et soeurs sont décédés et 4 fréres et soeurs vivants dont 1 présente une diarrhée. La malade présente un retard staturo pondéral important : elle ne pèse que 19 kg 600 et mesure 1 m 16. La malade tousse mais il n'y a pas d'expectoration elle présente en outre une polyurie avec polydipsie.

A l'examen, on note la présence de râles bronchitiques et crépitants disséminés. Le foie et la rate sont normaux.

La radiographie des poumons montre une légère infiltration de la base droite et une emphysème. Les résidus de la digestion objectivent une insuffisance pancréatique par la présence de quelques fibres végétales, quelques globules graisseux et quelques fibres musculaires peu ou pas dégradés. La parasitologie objective des lamblias ; la coproculture montre une flore banale. Il existe par ailleurs une infection urinaire attestée par la présence de colibacille dans les urines. Le test de la sueur est positif : 91 Meq vérifié plusieurs fois.

Sous traitement, l'état général s'améliore, la reprise du poids n'est par contre pas importante puisqu'elle ne grossit que de 100 gr en 25 jours.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose exprimée par un syndrome pulmonaire et digestif.

Observation n° 3 :

L... Raffik âgé de 3 ans a été hospitalisé le 7.10.64 pour toux et épisodes bronchitiques et diarrhée chronique.

L'étude de la fratrie n'a pu être réalisée. Le malade a déjà été hospitalisé une année auparavant pour entérocolite. Actuellement l'enfant tousse mais il n'y a pas d'expectoration. Le retard staturo pondéral est important : il pèse 8 kg 900 et mesure 81 cm (normalement 14 k 500 et 95 cm). L'enfant présente en outre un hypocratisme digital.

L'examen pulmonaire montre des râles bronchitiques disséminés. Il n'y a pas d'hépato Splénomégalie.

La radiographie pulmonaire montre une condensation de la trame hilaire gauche et un emphysème diffus.

La coproculture objective la présence d'entérocoque et Staphylocoque non pathogénes. La parasitologie est négative. L'étude des résidus de la digestion montre l'existence de

difficiles à juguler. Elle est décédée le 15.9.64 soit quelques mois après, au cours d'une nouvelle poussée infectieuse pulmonaire compliquée d'insuffisance cardiaque.

En résumé : Il s'agit d'une forme pulmonaire grave de la Mucoviscidose.

"Qu'il s'agisse de formes classiques complétes ou de formes à signes respiratoires dominants ou exclusifs, les manifestations pulmonaires sont des plus variées. Elles sont liées aux modalités de l'obstruction bronchique et de la surinfection bronchopulmonaire. Ce qui les individualise, c'est leur tendance à la répétition et leur aggravation progressive réalisant un tableau de pneumopathie chronique fait d'une succession presque ininterrompue d'épisodes pulmonaires" (10).

C'est la toux qui ouvre la scéne clinique ; banale elle est le plus souvent quinteuse coqueluchoide, sèche, spasmodique survenant sans horaire fixe (54). Elle va s'aggraver, fatigue l'enfant et gêne son alimentation. Elle peut ramener quelques crachats visqueux peu adhérents dans lesquels on trouve une flore microbiénne ou mycosique variée (10). C'est le syndrome toux chronique, emphysème qui est selon HENNEQUET (68) le plus habituel et le plus évocateur constituant en fait la toile de fonds.

La dyspnée modérée survenant à l'effort revêt volontiers un aspect asthmatiforme (10). Selon CATHALA, elle est souvent post-prandiale puis continue (30 à 40 mouvements respiratoires par minute), ou paroxystique avec cyanose et trouble de la ventilation. Des épisodes fébriles intermittents traduisent la surinfection des voies respiratoires (23). Il existe souvent un aspect en tonneau (69).

La séméiologie physique est variée et non spécifique. Elle traduit essentiellement l'obstruction bronchique et l'infection respiratoire. On peut noter soit un foyer de submatité, quelques râles crépitants parcellaires, soit des signes diffus à type de râles bulleux et sibillants étendus souvent à la

totalité des deux plages pulmonaires.

Les radiographies de face et de profil objectivent selon HENNEQUET (68): 3 types d'images s'associant en proportion variable.

- L'hyperclarté des champs pulmonaires avec disparition de la trame normale : Elle traduit l'emphysème que la majorité des auteurs s'accordent à considérer comme primaire et fondamental.

- Des opacités très diverses linéaires ou en coulées, rayonnant des hiles vers le cortex et le diaphragme (68).

- Des troubles de la ventilation à type d'atelectasie segmentaire ou massive.

De profil, on constate un élargissement du diamètre antéropostérieur du thorax avec projection du sternum en avant (85) et un espace clair rétrosternal.

L'évolution du syndrome respiratoire n'obéit à aucune schématisation. Les poussées évolutives sont entrecoupées de rémissions partielles plus ou moins durables. Ces rémissions n'effacent pour ainsi dire jamais le tableau caractéristique de l'emphysème, trait dominant de la séméiologie radiologique (10).

On conçoit l'installation d'une insuffisance respiratoire avec dyspnée et cyanose, déformation du thorax et de la colonne vertébrale, hippocratisme digital et autres dysacromélies d'origine respiratoire. L'appareil cardiovasculaire souffre rapidement de cette détresse respiratoire et l'installation d'un coeur pulmonaire chronique ne fera que l'aggraver. Des infections aigües plus volontiers staphylococciques peuvent à tout moment menacer la vie de l'enfant, la mort survenant dans un tableau de cachexie, d'insuffisance respiratoire ou de défaillance cardiaque (10).

"L'importance des manifestations respiratoires au cours des formes majeures de la Mucoviscidose n'est plus à démontrer. Elles sont responsable du décés dans la majorité des formes

rapidement fatales " (10). CAUSSADE et NEIMAN écrivaient "Les troubles respiratoires dominent généralement le tableau clinique et ce n'est pas là une des moindres singularités de cette affection dont la caractéristique anatomopathologique est l'atteinte du pancréas, alors que la sémiologie est essentiellement pulmonaire, et que ce sont les lésions du poumon qui entraînent la mort".

Si l'idée généralement admise que les manifestations pulmonaires sont de loin les plus communes, cette "régle" n'a pas du tout été respectée chez nos malades puisque 5 seulement ont présenté un tableau franc de pneumopathie ; chez 9 autres, il s'agissait de signes radiologiques évidents.

Chez les 5 premiers malades, les troubles pulmonaires et en particulier les signes fonctionnels ont largement dominé la scène clinique. Des épisodes fébriles de surinfection sont survenus périodiquement, compliquant le tableau clinique (observations n° 11 et 15).

L'auscultation n'a pas été évocatrice ; tout au plus avons nous retrouvé des râles bronchiques et crépitants disséminés dans les 2 plages pulmonaires, ou des râles secs, ou une respiration superficielle. Enfin nous avons retrouvé un hyppocratisme digital (observation n° 5).

NOMBRE D'IMAGES RADIOLOGIQUES	IMAGES RADIOLOGIQUES	NOMBRE DE FOIS RETROUVE
13	Espace clair retrosternal	6
	Atelectasie	1
	Emphysème	3
	Infiltration pulmonaire	4
	Condensation bronchovasculaire	13

Tableau n° 5 : Les différentes images radiologiques retrouvées.

Chez 13 malades la radiographie des poumons de face et de profil a permis d'objectiver la participation pulmonaire dns ces formes typiques. D'ailleurs ces signes radiologiques étaient présents chez 9 malades qui ne présentaient aucun trouble fonctionnel. Nous avons trouvé 5 fois un espace clair retrosternal, 3 fois un emphysème, 1 atelectasie, 4 fois une infiltration pulmonaire bilatérale. Les 13 malades ont présenté en outre une accentuation de la trame. (voir tableau n° 5).

C) LES FORMES CLINIQUES :

Dans les meilleurs cas donc, la Mucoviscidose s'exprime par une triple symptomatologie à savoir :

- Les manifestations générales,
- L'insuffisance pancréatique
- Les troubles respiratoires.

Cela n'est cependant pas la règle. A côté de ces formes classiques, il existe des formes dissociées des formes mineures et des formes particulières, telles que les formes oedémateuses et les formes cirrhotiques. Nous allons à présent les étudier.

1°/ - Formes dissociées :

Dans 35 % des cas environs, la maladie débute par des symptomes isolés. Les premiers troubles sont habituellement digestifs. Les signes pulmonaires apparaissent secondairement dans un délai de 15 jours à un an (64). Mais ces formes peuvent rester dissociées tout au long de leur évolution (102) (124).

a) La forme digestive pure :

Elle est très rare et se présente chez le jeune enfant sous l'aspect clinique de la maladie coeliaque (69). Son évolution peut être émaillée de crises subocclusives ou occlusives (48). Pour notre part, nous n'avons pas observé de forme digestive

pure.

b) les formes respiratoires ou à prédominance respiratoire sont fréquentes et des plus variées :

Observation n° 10 :

K... Zoubir, âgé de 11 ans, est hospitalisé le 23.8.66 pour suspiscion de dilation des bronches. Il a 4 frères et soeurs décédés et 4 autres vivants apparemment bien portants. On remarque un retard staturo-pondéral, l'enfant ne pèse que 26 kg et mesure 126 cm. Il a présenté plusieurs épisodes bronchitiques. Le plus récent remonte à Juillet 1966, c'est à dire depuis un mois avant son admission. Il crache abondamment. L'expectoration atteint en moyenne 75 à 80 cc mais va jusqu'à 150 cc par jour et sédimente en 4 couches. Il présente en outre une diarrhée et une hypertrophie parotidienne bilatérale.

A l'examen, il existe des râles bronchitiques. La radiographie et les tomographies montrent une augmentation des ombres bronchiques et font suspecter une bronchectasie de la base droite. On observe par ailleurs un triangle sombre paracardique. La radiographie des sinus ne montre rien. Les bronchographies faites après assèchement montrent une légère dilatation cylindrique de la base gauche. La parasitologie des selles met en évidence des lamblias et la coproculture montre qu'il existe une flore banale. L'étude des résidus de la digestion objective l'insuffisance digestive par la présence de grains d'amidon et des fibres végétales non digérées. Le test de la sueur est positif : 79 Meq, contrôlé à 3 reprises.

Sous l'effet du traitement, l'expectoration devient moins importante (10 à 15 cc par jour) et l'état général meilleur.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose exprimée par une dilatation des bronches.

Observation n° 15 :

A... Mohamed, âgé de 10 mois, est admis en urgence

le 19.8.66 pour pneumopathie aigue dyspnéisante. Il a 2 soeurs vivantes bien portantes. Le début a été brutal : il présente une dyspnée de type asthmatiforme et une température à 38°, un faciès vultueux. L'auscultation objective des râles bronchiques bilatéraux. Le malade est mis sous traitement d'urgence et l'état général s'améliore au bout de 48 heures. Le téléthorax demandé en urgence objective une image de pneumopathie avec un net espace clair rétrosternal. On demande alors l'examen des résidus de la digestion qui met en évidence une insuffisance pancréatique par présence de grains d'amidon peu ou pas digérés. Il n'y a pas de parasite. La coproculture objective une flore banale. Le test de la sueur demandé est positif : 74 Meq. Malgré tous les efforts thérapeutiques, le malade décéde dans un tableau pulmonaire aigu avec défaillance cardiaque irréversible au cours d'une reprise du processus bronchopulmonaire.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose révèlée par une surinfection pulmonaire grave.

Ces formes respiratoires sont fréquentes et DI SANT'AGNESE rapporte 37 cas en 1965 (40) et SCHWACHMAN rapporte 74 cas. Elles peuvent être tardives et sont caractérisées par la répétition des accidents infectieux et l'aggravation progressive.

2°/ - Les formes mineures :

Il est possible de trouver chez les cousins germains de sujets atteints de Mucoviscidose des enfants présentant des troubles mineurs à savoir un retard staturo-pondéral, une diarrhée chronique des infections respiratoires bénignes mais à répétition. Dans ces cas, le test de la sueur permet de placer ces petits troubles dans le tableau d'une Mucoviscidose.

3°/ - Les formes particulières :

a) Formes oedémateuses :

Sur 17 observations, 2 formes oedémateuses ont été observées. Nous allons les détailler :

Observation n° 7 :

C... Djamal, âgé de 2 ans, est hospitalisé le 23.11.64. Né de parents consanguins, il a 3 frères et soeurs dont 1 présente un retard staturo-pondéral. L'enfant est pâle et présente un retard staturo-pondéral puisqu'il ne pèse que 9 kg850 et mesure 70 cm. Il présente des oedèmes généralisés et une lésion cutanée trophique de la cuisse, ayant débuté 15 jours auparavant. On ne note pas de diarrhée et l'appareil pulmonaire est normal. La notion de sous-alimentation n'est pas évidente chez ce malade qui a gardé un appétit vorace contrastant avec l'anorexie habituelle des enfants atteints d'oedème de carence protéique.

La radiographie montre une importante condensation de la trame broncho-pulmonaire. Il n'y a pas de stéatorrhée. La protéinogramme objective une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie et augmentation des alpha 2 globulines. Le test de la sueur demandé est positif : 96 Meq. Sous régime hyperprotidique, extraits pancréatiques, les oedèmes disparaissent et la reprise du poids s'amorce. Revu le 16.7.67, l'enfant n'a pas fait de troubles digestifs et a grossi de 2 kg. Il présente une hypertrophie bilatérale des parotides. Un deuxième test de la sueur est alors pratiqué : il est positif : 94 Meq.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose à forme purement oedèmateuse.

Observation N° 9 :

D... Mohammed, âgé de 3 ans est admis le 27.4.64 pour oedème généralisé, dénutrition et retard staturo pondéral. Il a 2 frères et 7 soeurs tous vivants et bien portants.

L'enfant est pâle, apathique ; il est hostile à l'examen ; il garde des séquelles de rachitisme ; la notion de sous-alimentation est nette. L'enfant présente en outre une diarrhée apparue 2 ans auparavant. L'examen découvre un abdomen distendu et hypotonique. 2 semaines aprés son admission, le malade tousse et constitue une atélectasie du sommet droit qui cédera

sous traitement. L'électrophorèse des protides montre une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie. La parasitologie révèle l'existence de lamblias ; la coproculture montre une flore banale. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale. L'examen des résidus de la digestion atteste l'insuffisance pancréatique par la présence des fibres musculaires pas du tout dégradées. Le tubage duodénal qui a pu être pratiqué a montré une nette diminution de l'activité enzymatique du pancréas ; le test de la sueur est très positif : 177 Meq.

Sous l'effet du traitement, les oedèmes fondent, le malade redevient gai, la diarrhée disparait et il sort avec une electrophorèse des protides normale. Il a grossi de 1 kg.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose à forme oedèmateuse avec participation digestive et pulmonaire.

Ce syndrome a été individualisé par HENDERSON en 1955 (62). FLEICHER et collaborateurs décrivent 4 observations où l'hypoprotidémie a été révèlée par des oedèmes généralisés survenus dans les 2 premiers mois de la vie, hypoprotidémie avec hypoalbuminémie et chute des globulines. La fréquence, toutefois, ne dépasserait pas 1 % des cas (69).

Il n'est pas du tout inutile de rappeler les difficultés de diagnostic qui ont été rencontrées lors de ces formes oedèmateuses, particulièrement dans l'observation n° 7. Le diagnostic a été d'autant plus difficile qu'il n'existait chez le malade aucune manifestation digestive ou pulmonaire. Ce qui était frappant, c'était l'appétit vorace qu'il avait gardé, contrastant avec l'anorexie habituelle des enfants atteints d'oedème de carence protéique. Tous ces éléments réunis ont conduit à envisager la possibilité d'une Mucoviscidose.

Comme ont peut le croire à priori, l'hypoprotidémie avec hypoalbuminémie peut résulter d'une insuffisance de la digestion des protides. La diminution de l'activité enzymatique du pancréas et en particulier l'absence de trypsine et d'amylase entrainent certainement une insuffisance de la digestion des

protides, comme le fait remarquer FLEISHER (50).

b) La forme pré-cirrhotique :

Observation n° 2 :

B... Abdelkrim, âgé de 10 mois, est admis le 3.11.65 pour épisodes diarrhéiques se répétant depuis 5 mois, avec mauvais état général et hypotrophie. L'enfant présente une toux légère sans expectoration notable. Il pèse 7,200 kg et mesure 71 Cm. L'examen met en évidence une hépatomégalie dépassant de 6 centimètres le rebord costal, et des oedèmes discrets. Le téléthorax montre une infiltration pulmonaire bilatérale discréte qui cédera sous traitement. La coproculture révèle la présence de bacille pyocyanique ; la parasitologie des selles est négative. Le bilan hépatique donne les résultats suivants :

- Bilirubine directe : 6 mg
- " indirecte : 4 mg
- Thymol test : 5,2
- Hanger positif
- Transaminases oxaloacétique : 96
- " pyruvique : 30
- Taux de prothrombine : 100 %
- La ponction biopsique du foie montre "une légére sclérose des espaces portes avec réticulofibrose périportale accusée, une infiltration par quelques éléments lymphohystiocytaires sans altération des hépatocytes et des cellules de KUPFFER" (Pr. MUSSINI MONTPELLIER).

La recherche étiologique de cette pré-cirrohose incite à pratiquer un test de la sueur qui est positif : 171 Meq.

Sous traitement, le malade reprend 1,300 kg et son état général s'améliore. Cependant, il persiste à la radiographie pulmonaire une clarté retrosternale nettement visible sur le cliché de profil. Convoqué pour une ponction biopsique du foie de controle l'enfant ne s'est pas présenté.

En résumé : Il s'agit d'une Mucoviscidose avec syndrome digestif

et pulmonaire chez laquelle il existait des altérations hépatiques faisant redouter une cirrhose hépatique débutante.

Selon HAART et JAMES, la cirrhose du foie s'observerait dans 2 % des cas de Mucoviscidose aussi bien dans les formes complètes que dans les formes incomplètes. DI SANT ANGNESE en confrontant les données des autopsies de 116 enfants atteints de Mucoviscidose, décédés entre 1935 et 1955, trouve une cirrhose confirmée chez 22 % ; pendant la même période, 57 enfants morts de cirrhose hépatique ont été controlés à l'autopsie. Chez 16 %, il trouve une Mucoviscidose confirmée (35). Pour lui, 1/3 des cirrhoses du foie chez l'enfant relève de la Mucoviscidose (36). C'est le plus souvent une cirrhose nodulaire qui s'accompagne parfois de signes d'hypertension portale ; ascite, circulation veineuse collatérale splénomégalie et même hémorragies digestives.

Chez ce malade, l'expression clinique de la cirrhose s'est traduite par une hépatomégalie et des oedèmes. Il n'y avait ni circulation collatérale, ni hypertension portale. Cette observation est intéressante parceque c'est la seule observation qui ait fourni une image anatomique pathologique au niveau du foie.

Il n'est pas possible d'affirmer cependant que ce malade évoluera inéluctablement vers la cirrhose mais cette éventualité ne saurait être écartée formellement.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les examens biologiques ont pour but la mise en évidence de l'insuffisance pancréatique et ses conséquences et surtout de l'anomalie sudorale. En effet, la découverte en 1953 d'une concentration élevée en chlore et en sodium dans la sueur des sujets atteints de Mucoviscidose a mis à la disposition du médecin un procédé de diagnostic d'application aisée et de grands valeur.

Nous envisagerons successivement la technique de ces examens biologiques et les résultats enregistrés.

I - LES TECHNIQUES

A) L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE

D'aprés DI SANT AGNESE, 80 % des malades atteints de Mucoviscidose présentent une insuffisance enzymatique chronique des sécrétions pancréatiques (42-37). Cette insuffisance pancréatique peut être décélée par des examens qui mettent directement en évidence la diminution ou l'absence de ferments pancréatiques dans les selles (trypsine) et dans le suc duodénal (trypsine, amylase, lipase) et par des épreuves qui indiquent indirectement cette insuffisance enzymatique.

1°/ - LES EPREUVES DIRECTES

a) L'examen des selles :

- Le test de MAC INTOSH : On envoie au laboratoire pendant trois jours de suite une selle fraîchement émise, l'enfant recevant une alimentation normale en graisse ; il ne reçoit par ailleurs aucun suppositoire ni application de pommade sur le siège. La mise en évidence de graisses neutres ou d'acides gras est assurée

par la coloration au "soudan" avant et après chauffage (55). Ce test ne peut être qu'un test de dépistage.

- Le test de SCHWACHMAN : Il consiste à faire agir des selles à dilution croissante sur la gélatine d'un film radiologique. Selon SCHWACHMAN cette épreuve permet l'estimation de la trypsine (128). Dans les cas typiques de la Mucoviscidose l'action est nulle ou très faible avec une dilution au delà de 1/50. En cas de Mucoviscidose, la pellicule est simplement dépolie ou même intacte conservant son opacité. Dans le cas contraire la trypsine, présente, digère la gélatine, et la surface décapée apparaît transparente (30). Cet examen est de valeur dans la mesure où les résultats sont constants à des épreuves répétées chez un nourrisson de moins de 18 mois, sans ralentissement du transit et après une courte cure de désinfection intestinale (85).

b) Le tubage duodénal :

Il permet l'étude directe du suc du pancréas après injection de sécrétine. Le liquide recueilli est peu abondant et sa viscosité habituellement très augmentée. C'est là une des anomalies les plus constantes de l'affection (128). Des taux inférieurs à 7 unités de trypsine et 35 unités de lipase pour 100 ml de suc duodénal expriment une déficience pancréatique (30). Ce moyen est le plus sûr.

2°/ - LES EPREUVES INDIRECTES

Elles se proposent de mettre en évidence dans les selles la présence en quantité exagérée d'aliments non digérés (lipide et protide) et de réaliser des épreuves de surcharge.

a) Recherche des aliments non digérés :

La présence d'un excès de lipides est mis en évidence par dosage ou par un examen microscopique ; mais comme le fait remarquer DIDIER, en présence de graisses en abondance, il faut faire la distinction entre une stéatorrhée constituée par des graisses neutres, signe d'insuffisance pancréatique et une

stéatorrhée constituée par des acides gras par troubles de la digestion pancréatique mais aussi par un trouble éventuel de l'absorption (30).

La présence dans les selles de protides est un signe de grande valeur chez le nourrisson dont le régime comprend de la viande. La recherche de l'amidon dans les selles après coloration au lugol n'est plus habituellement recherchée en raison des difficultés d'interprétation.

b) Les épreuves de surcharge

- Les lipides :

L'augmentation dans le sang des produits de désintégration des substances ingérées ne se produit pas ou très insuffisamment en cas de Mucoviscidose.

L'épreuve couplée au lipiodol et aux savons iodés avec dosage de l'iodurie provoquée montre une absence totale d'iode dans l'urine après absorption de lipiodol. L'iodurie apparaissant au contraire après ingestion de savons iodés (89), apportant ainsi la preuve d'un trouble enzymatique de la digestion des graisses neutres.

Il existe des causes d'erreurs. En effet, on peut observer la même diminution de l'iodurie dans certains syndromes coeliaques, en cas d'insuffisance biliaire chez des malades ayant reçu du P.A.S. (30).

L'épreuve d'hyperlipémie provoquée et d'hypervitaminémie A montrerait pour la 1ère, que le taux des acides gras estérifiés n'augmentent pas, et pour la seconde, l'absence de clocher 6 heures après l'ingestion. Ces deux dernières épreuves ne sont pas couramment pratiquées.

- Les protides :

Le trouble de la digestion protidique est mis en évidence par l'épreuve d'hyperaminoacidémie provoquée (WEST) : l'ingestion de caseïne (1,50 g:kg) ou de gélatine (1,30 g/kg)

n'entraine aucune élévation de l'aminoacidémie ou une élévation inférieure à 10 mg/l (85).

- Les glucides :

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale contrairement à ce qui est observé dans la maladie coeliaque où la courbe est applatie.

Il existe d'autres procédés d'exploration mais ceux mêmes que nous avons exposés ne sont pas tous utilisés ; en effet, en pratique, on s'en tient généralement à :

- Une étude des résidus de la digestion,
- Une épreuve d'iodurie provoquée,

Enfin, la recherche des conséquences biologiques de cette insuffisance pancréatique conduit à pratiquer le dosage de l'amylasémie dont le taux est généralement diminué. Selon LAMY et FREZAL, les protides sanguins sont exceptionnellement diminués et à l'électrophorèse ; on peut noter une diminution des albumines et une augmentation des alpha 2 globulines.

Nous constatons que les examens des selles, le tubage duodénal, l'iodurie provoquée et l'épreuve de WEST suffisent à faire le diagnostic dans beaucoup de cas de Mucoviscidose ; cependant il est des formes où l'insuffisance pancréatique est minime ou dissociée, qui peuvent échapper à ces investigations d'autant plus que ces épreuves ne présentent aucun caractére de spécificité, d'où la valeur attribuée au test de la sueur, qui sans être lui aussi, disons le tout de suite, un test spécifique, permet tout de même de trancher le diagnostic.

b) Le test de la sueur :

Les méthodes sont nombreuses, l'essentiel, cependant, est de se conformer à une technique rigoureuse pour éviter une concentration artificielle par évaporation de la sueur recueillie.

On peut noter deux grandes catégories de méthodes ; celle dite des empreintes cutanées et la méthode de dosage

pondéral.

1°/ - La méthode des empreintes cutanées :

C'est l'étude de l'effet de l'empreinte cutanée sur un réactif coloré sensible au chlore (69). On peut l'utiliser en se servant du "sudotest" ; il comporte une feuille de papier filtre imprégné de chromate d'argent contre laquelle on appuie pendant quatre à cinq secondes la paume de la main préalablement lavée, séchée et mise en sudation dans un sac en matière plastique. Un taux de chlore anormalement élevé entraine un virage coloré en blanc du papier, l'intensité de l'empreinte est théoriquement proportionnelle à la concentration de chlore (55).

Plusieurs modifications de cette technique ont été proposées par des auteurs américains.

La méthode de SCHWACHMAN et GAHM mise au point en 1956 indique que le chromate d'argent est incorporé dans des plaques d'Agar-Agar sur lesquelles on applique la paume du sujet à tester. Le chromate d'argent est dosé en sorte que la décoloration ne devienne nette qu'au dessus d'un taux de chlore de 50 meq/l (130).

Cette technique a cependant un inconvénient majeur : c'est la difficulté de conservation des plaques d'Agar-Agar ; aussi a-t-elle été remplacée par d'autres techniques basées cependant sur le même principe ; ce sont les méthodes de WEIBB et GEIGER, la méthode de KNIGHTS, BRUSH et SCHROEDER et la méthode de GLUCK.

La première consiste à déposer une goutte de solution de nitrate d'argent à 20 % sur un papier filtre que le sujet saisit entre le pouce et l'index, on applique ensuite sur l'empreinte digitale quelques gouttes d'une solution de potassium à 10 % ; un taux sudoral pathologique fait ressortir l'empreinte digitale en clair sur fond rouge (135).

La deuxième ajoute quelques remaniements à la précédente ; les papiers filtres sont imbibés d'une solution de

nitrate d'argent sèche et immergée dans une solution de chromate de potassium 0,2 N.

On lave le papier à l'eau distillée puis il est séché sur papier buvard et conservé à l'obscurité dans des boites de Pétri étanches. La main à tester est lavée et introduite dans un sac en plastique pendant un quart d'heure ; la paume sera apposée pendant 3 à 4 minutes sur un papier filtre rond ; l'empreinte apparaitra en clair et sera d'autant plus nette que le taux du chlore sudoral est plus important ; une échelle colorée permet d'apprécier approximativement ce taux (80).

- La méthode de GLUCK :

Il s'agit d'une pellicule préparée spécialement pour le diagnostic de Mucoviscidose ; une face est recouverte d'un mélange de gélatine et chromate d'argent ; la face réactive est appliquée sur la paume des malades et recouverte de plastique aux bords adhésifs. La main à tester est enfermée dans un sac en plastique pour augmenter la sudation (56).

On contrôle le film au bout de 10 à 20 minutes, dès que le taux de chlore dépasse 50 Meq la face réactive vire du marron rouge au jaune.

La méthode des empreintes cutanées est une empreinte qualitative à utiliser uniquement comme moyen de dépistage rapide et peu onéreux dans les grandes collectivités. Elle ne saurait être utilisée utilement dans les cas individuels où un diagnostic précis est requis.

2°/ - La méthode de dosage pondéral :

a) Méthode de recueil de la sueur globale :

Les dosages sont pratiqués sur la sueur provenant de l'ensemble du tronc ; le sujet est placé, nu, dans un sac en matière plastique recouvert de couches de silicone pour recueillir la sueur. La sudation est provoquée par des procédés physiques (une puissante lampe chauffante ou l'atmosphère d'une chambre

isolante maintenue à 35°).

Cette méthode est inconfortable, longue et dangereuse car elle expose le sujet au coup de chaleur. Elle doit être abandonnée.

b) Méthode de recueil de la sueur locale :

Ce sont les plus nombreuses.

- Il faut noter tout de suite que ces méthodes s'adressent aux nourrisons âgés de 2 mois environs et plus. Les nouveaux-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 mois et demi environ sont incapables de fournir la quantité de sueur suffisante soit 100 mg au moins.

- Les régions cutanées utilisables sont représentées par le front, le dos, la paroi abdominale, le thorax ou avant-bras (55). Le choix de la région cutanée n'a aucune influence sur la quantité de sueur à recueillir.

- La sudation peut être obtenue par des procédés physiques (atmosphère surchauffée, couverture, absorption de boissons chaudes, bouillotes) soit par des procédés chimiques (injection intradermique de fisostine, mécholyl, urécholine) et ionophorèse transcutanée de pilocarpine. La sudation est provoquée par la chaleur ambiante d'une chambre maintenue à 32°, la sueur est captée par un tampon de gaze déchlorurée, posée sur l'abdomen. L'augmentation du poids du tampon après l'épreuve fournit par différence la quantité de sueur captée (69). Les électrolytes extraits par dilution sont dosés par la technique de DARLING et DI SANT AGNESE (18-40).

- Méthode de SCHWACHMAN :

C'est le même procédé mais la sudation est accélérée par le fait que l'enfant est placé dans un sac étanche où la température et l'humidité ambiantes s'élèvent d'une manière spontanée. (127).

- Méthode de LESTRADET, JACOB et DE MENIBUS :

C'est aussi le même procédé mais la sudation est stimulée par d'abondantes boissons chaudes et l'enfant est enveloppé de couvertures ; la sueur est recueillie par une feuille de papier filtre placée sur le front où la sudation est très abondante (86). Le chlore est dosé directement par la méthode de SCHALES (125).

- Méthode de COLIN et POLONOVSKI :

Après lavage du dos à l'eau distillée puis séchage, on pose sur le dos de l'enfant un papier filtre sans cendre de 70 mm de diamètre, papier filtre préalablement posé dans une boite de PETRI. On recouvre le papier filtre par un carré de plastique, la sudation est obtenue en 15' à 45' sous l'effet du réchauffement par couvertures et bouillotes. Le papier filtre est ensuite reposé immédiatement dans la boite de PETRI ; la différence de poids donne le poids de la sueur recueillie (25).

Les inconvénients de ces techniques sont que toute erreur fausse immanquablement le résultat par excès, ce qui implique la nécessité de vérifier tout résultat positif.

La sudation peut être accélérée par l'administration de parasympathimimétiques en injection intradermique (mécholyl, urécholine, fisostine). La sueur est recueillie au niveau même de l'injection par un tampon de gaze : c'est la méthode MAUER et BEST (106 - 63). GIBSON en 1959 a obtenu une sudation régionale utilisable pour le diagnostic par ionophorèse à l'injection de para sympathicomimétiques (52).

GILLY, HERMIER et RAVEAU ont rapporté très récemment une méthode de recueil de la sueur préconisée par SCHWACHMAN et MAHMOODIAN.

Après avoir soigneusement nettoyé la peau de la région dorsale à l'eau distillée et séchée avec du coton hydrophile, on applique sur la zone à étudier un papier filtre déchloruré fourni par le laboratoire d'analyses, ou une compression

préalablement tarée, le papier filtre ou la compresse sont recouverts d'un carré de plastique de 10 cm et coté également lavé à l'eau distillée, séché puis collé soigneusement sur la région dorsale à l'aide de sparadrap. Cette application est faite le soir vers 18 heures.

L'enfant est ramené le lendemain ; la compresse est retirée et replacée dans le cristallisoir en verre dans lequel elle a été livrée, puis pesée ce qui permet de réduire le poids de sueur recueillie. Puis, on fait le dosage du chlore et du sodium.

Selon GILLY et collaborateurs, cette méthode ne nécessitant ni injection, ni surchauffe, ni appareillage spécial, réalisable à domicile, devrait permettre de rendre très courant la pratique du test de la sueur (55).

3°/ - Enfin, signalons qu'en 1954, SCHULLER rapporte l'existence d'un nouveau mode diagnostic de Mucoviscidose ; ses auteurs GOLBLOOM et SEKELJ préconisent la mise au point de verres spéciaux perméables seulement à certains cations monovalents permettant notamment une évaluation assez exacte de la concentration du milieu en sodium (57).

En définitive, la quantité de sueur recueillie ne doit pas être inférieure à 100 mg et comme le souligne PONTE, les techniques collectant la sueur d'un territoire cutané limité, avec ou sans l'appoint d'un parasympathicomimétique injecté localement sont les plus utilisés. Elles donnent des résultats jugés satisfaisants par tous les auteurs les ayant mises en oeuvre (121).

VALEUR DU TEST DE LA SUEUR :

BRETON et collaborateurs écrivaient que "le test de la sueur constitue indiscutablement la méthode la plus fidèle dont on dispose actuellement pour le diagnostic de la Mucoviscidose (20).

L'hyperélectolytémie sudorale et particulièrement

le chlore sudoral est très importante au cours de la maladie puisque le taux moyen varie entre 97 à 127 Meq par litre avec le chiffre extrême de 305 Meq par litre alors que chez les sujets présumés sains, le taux moyen varie entre 18 et 32 Meq par litre avec un chiffre extrême de 80 Meq par littre (voir tableau n° 6).

La comparaison des chiffres extrêmes entre sujets présumés sains et sujets tarés montre qu'il existe de très larges variations d'un sujet à un autre. Ceci expliquent, Selon BRETON, les divergences entre les auteurs qui fixent selon les cas le taux caractéristique de Mucoviscidose à un minimum de 50, 60, 70, 80, 100 Meq de chlore par litre de sueur.

Il n'est d'ailleurs pas impossible de trouver des Mucoviscidoses autehntiques avec une électrolytémie normale ou même basse ; en effet, dans un groupe de 100 Mucoviscidoses, ANDERSON et FREEMAN rapportent que 77 avaient un taux de chlore supérieur à 80 Meq par litre, 3 avaient un taux de 50 à 60 Meq par litre et les deux autres avaient un taux de chlore entre 20 et 30 Meq par litre (4).

En plus de ces variations d'un sujet à un autre, il faudrait ajouter celles que l'on peut noter chez un même sujet lorsqu'on renouvelle l'examen. BRETON écrit que chez les sujets sains l'importance de ces variations est faible ; par contre chez les sujets malades il existe des différences notables d'une épreuve à une autre (20).

Selon GALLET et LABSTRADER, chez l'enfant normal le taux de chlore dans la sueur est en moyenne de 27 Meq par litre. Il est un peu plus élevé dans le courant du premier mois de la vie, un peu moins ensuite. Ainsi entre zéro et quinze jours, la moyenne de 34,3 Meq par litre, entre 15 et trente jours de 41 Meq par litre ; elle est ensuite d'environ 25 Meq par litre et ceci pendant toute l'enfance. Or, l'écart type est de 14 Meq par litre, il en découle qu'un sujet normal s'il se situe dans la troisième déviation standard supérieure, peut avoir un taux de chlore de 27 + (3 x 14) = 69 Meq par litre et il ajoute : "Quand on sait qu'on a fixé la limite entre le normal et le

pathologige à 60 Meq par litre, on voit tout de suite qu'il y a là une première source d'erreur" (51) .

Il est établi que la répétition des examens influence les résultats du test de la sueur . BARBERO et SIBINGA prolongeant le test par des injections intradermiques de méthocholine chez des sujets tarés et des témoins, ont mis en évidence la diminution rapide du flux de sueur avec dans 50% des cas une chute de la concentration saline et dans l'autre moitié une élevation du taux en chlorure de sodium ; le phénomène apparait plus vite chez les sujets tarés ; en fin d'épreuve les témoins sains présentent des taux évocateurs de Mucoviscidose ; les malades, eux, ont une électrolytémie basse (6) .

Cette expérience montre bien que le test de la sueur n' est pas toujours d'interprétation facile .

Il convient d'autre part d'évoquer les risques d'erreurs techniques qui peuvent modifier sensiblement les concentrations sudorales par un apport supplémentaire de sel et d'eau .

Enfin, il est à noter que certains auteurs ont parlé d' interférence possible de l'allergie dans la concentration en chlorure de la sueur . Les travaux de ANDREWS, KNOBLOCK et BRUTON sont venus infirmer ces faits ; en effet, ces auteurs ont évalué l'excrétion sudorale de chlorure chez 66 enfants divisés en plusieurs groupes dont un groupe d'enfants allergiques ; chez ces derniers, ils n'ont pas trouvé de valeurs en chlorure dépassant la normale (5) .

En définitif, il faut reconnaître la valeur diagnostique certaine du test de la sueur à la condition cependant d'avoir un résultat positif contrôlé à plusieurs reprises ; en effet, sur 140 cas contrôlés par DI SANT AGNESE, l'épreuve n'a été en défaut qu'une seule fois (32) . SCHWACHMAN a pratiqué mille dosages chez des tarés et des témoins et sur les 200 cas de Mucoviscidose confirmés l'épreuve n'a été également en défaut qu'une seule fois (127) .

AUTEURS	SUJETS PRESUMES SAINS			MUCOVISCIDOSES		
	Nombre de sujets	Taux de chlore en Meq Moyenne	Extrêmes	Nombre de sujets	Taux de chlore en Meq/l Moyenne	Extrême
DI SANT AGNESE 1953	50	32	4 -80	43	106	60-160
FINCH 1956	30	18	traces 50	6	108	85-138 *
WEBB 1957	20	23	9 - 40	12	127	68-148
WEEKS-BROWN 1958	40	21,8	6 -38,4	20	111,5	49,6-196
LESTRADET 1959	200	25,7	4 - 62	17	120,6	86-170
DI SANT AGNESE 60	298	19	4 - 50	254	102	50-200
BRETON-PONTE ET COLL 1961	50	29,5	6 - 66	13	97	31,5-303

Tableau n° 6 : Valeur du test de la sueur.
Chiffres moyens chez les sujets présumés sains et ceux atteints de Mucoviscidose.

D'autres auteurs très nombreux confirment la valeur d diagnostic du test de la sueur (56-26-95-67).

Il existe par ailleurs des divergences pour l'établissement d'un taux de chlore sudoral caractéristique de Mucoviscidose ; c'est pourquoi les auteurs en général s'en tiennent à l'avis de DI SANT AGNESE "un taux de chlore égal ou supérieur à

60 Meq par litre dans les sécrétions sudorales doit être considéré comme évocateur".

Cependant, on ne saurait perdre de vue que le test de la sueur n'étudie que la sueur dont les anomalies ne sont qu'une composante dans une maladie des parenchymes glandulaires et que d'autre part, la physiologie de l'excrétion sudorale reste mal connue. C'est pourquoi BENALLEGUE et collaborateurs écrivent : "Le test de la sueur constitue un très bon élément du diagnostic de Mucoviscidose mais, comme la plupart des tests biologiques, il ne peut être utile qu'en référence vis-à-vis des données cliniques" (8).

LES AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES SUR LA SUEUR

A côté du test de la sueur, il existe d'autres examens biologiques sur la sueur ; il faut tout de suite noter que ces examens ne sont pas de pratique courante. Ce sont le test à l'aldostérone et l'action de la 9 alphafluorohydrocortisone sur les électrolytes sudoraux.

1°/ - Le test à l'aldostérone :

En examinant les membres de 200 familles en apparence bien portants, KOCH et BOHN ont dépisté un nombre de porteurs hétérozygotes du gêne de la maladie ; ils ont constaté une carence de carboxypeptidase dans le suc duodénal, une augmentation caractéristique du taux de chlore et de sodium sudoraux chez 75 % de ces porteurs hétérozygotes. L'administration intraveineuse ou intradermique d'aldostérone n'abaisse le taux sudoral salin que chez les sujets indemnes de la tare mucoviscidosique ; il ne détermine aucun changement significatif de ce taux, ni chez les homozygotes ni chez les hétérozygotes (69 -81). Le test à l'aldostérone n'a pas accusé de tare mucoviscidosique chez les malades atteints d'autres affections internes (69 - 81).

2°/ - Electrolytes sudoraux et la 9 alphafluorohydrocortisone :

L'administration par voie orale de 5 mg pendant 2 jours

successifs de 9 alphafluorohydrocortisone chez les parents d'enfants atteints de Mucoviscidose et chez les sujets bien portants ne déterminent pas de différence notable des taux sudoraux de sodium, chlorure et potassium. On constate 24 heures après l'injection de la drogue une diminution du taux de sodium de 27 % et celui de chlore de 36 %.

La méthode ne permet donc pas de détecter les hétérozygotes. Selon LOBECK, une absence de réponse peut être utilisée pour la détection de la Mucoviscidose chez les malades adultes pouvant avoir un taux d'électrolytes sudoraux non pathognomonique (96).

3°/ - Influence de la quantité de sodium ingérée sur les électrolytes de la sueur :

Selon WATSON et OLIVER, l'augmentation du taux sudoral provoquée par l'augmentation de la quantité de sodium ingéré atteindrait 50 à 70 Meq par litre mais jamais 70 à 100 Meq par litre, taux permettant le diagnostic de Mucoviscidose (116).

Enfin, d'autres auteurs ont étudié les concentrations en magnésium, en calcium, et en phosphore de la sueur (69 - 119).

LE DIAGNOSTIC PAR BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES MUQUEUSES ET LABIALES :

Certains auteurs se sont attachés à rechercher un moyen de diagnostic histologique de la Mucoviscidose, d'autant que le test de la sueur est occasionnellement négatif dans le diagnostic de la maladie (127).

Selon MESKIN, des biopsies répétées des glandes salivaires muqueuses et labiales peuvent donner au clinicien des indications sur l'évolution histopathologique des segments du tractus respiratoire (108). Les observations sur les glandes salivaires muqueuses labiales chez les sujets morts de Mucoviscidose a conduit cet auteur à établir des "caractéristiques ...

pathologiques de l'atteinte de ces glandes" telle que dilatation des conduits, dilatation kystique des acinis provoquées par une concentration de mucine et métaplasie de l'épithélium des conduits" (108).

D'autre part, PARKINS, RUBIN et DOBBINS étudient depuis 1956 le diagnostic par biopsie rectale. En effet, ces auteurs affirment que les images histologiques recueillies par biopsie rectale in vivo sont spécifiques et ne peuvent être confondues avec aucune autre affection. Ils retiennent comme caractéristiques principales des cryptes glandulaires très dilatées et pleines d'un mucus épais d'aspect lamellaire par endroit (105).

LES RESULTATS :

Les différents examens complémentaires pratiqués chez les 17 malades de la Clinique Médicale Infantile sont venus confirmer le diagnostic suspecté cliniquement. Nous les envisageons à présent.

TESTS	NOMBRE DE FOIS PRATIQUES	NOMBRE DE FOIS PERTURBES
1°/ Téléthorax	17	13
1°/ Résidu de la digestion	12	11
2°/ Parasitologie	13	5 lamblias
3°/ Coproculture	15	Flore banale
Tubage duodénal	3	2
Ponction biopsique du foie	1	1
1°/ - Electrophorèse des protides	11	10
2°/ - Formule sanguine	17	13

Tableau n° 7 : Les différents examens complémentaires pratiqués.

a) Le téléthorax :

Nous avons exposé précédemment les différentes images pulmonaires rencontrées:

c) Les examens des selles

- Les résidus de la digestion : Sur 12 examens des résidus de la digestion, 11 ont objectivé une stéatorrhée. Des fibres musculaires ont été constamment retrouvées ainsi que des grainds d'amidon peu ou pas du tout dégradés, des globules graisseux non digérés et de nombreuses cellules végétales intactes.

- La parasitologie : La recherche des parasites dans les selles a été effectuée 13 fois ; 5 fois nous avons constaté la présence de lamblias du reste assez fréquentes chez l'enfant en Algérie. La lambliase n'a pas été signalée dans la littérature. D'ailleurs elle ne nous a pas posé de problèmes thérapeutiques particuliers.

- La coproculture pratiquée chez 15 malades n'a fait que confirmer l'existence d'une flore variée, idée adoptée par tous les auteurs ; en effet, des staphylocoques non pathogènes, des escherichia intermedium, de l'enterocoque, pyocyaniques, bacille subtilus, ont été retrouvés.

c) Le tubage duodénal :

Il n'a pas été fait systématiquement pour des raisons matérielles. Pratiqué 3 fois, il a objectivé 2 fois l'insuffisance pancréatique soit par l'absence d'enzymes pancréatiques et en particulier la trypsine, l'amylase et la lipase, soit par une nette diminution de ces enzymes (observations n° 7 et10).

d), La ponction biopsique du foie :

Elle a été pratiquée une seule fois et les résultats ont confirmé l'existence d'altérations hépatiques.

e) Les autres examens :

- L'électrophorèse des protides pratiquée chez 11 malades a objectivé chez 10 de ces malades des troubles du protéinogramme, chez 5 d'entre eux il existait une très nette hypoalbuminémie. Il a été noté par ailleurs une augmentation des

alpha 2 globulines. Les 5 autres n'ont présenté qu'une hypoalbuminémie avec augmentation des alpha 2 et gamma globulines.

La formule sanguine a montré l'existence chez 13 de nos malades d'une anémie moyenne apparue d'ailleurs à un stade assez avancé de la maladie.

Parmi les glandes annexes, salivaires et labiales, seule la biopsie labiale a pu être pratiquée sans résultats probants pour trois malades.

La biopsie rectale n'a malheureusement pas pu être pratiquée.

LE TEST DE LA SUEUR :

1°/ - La technique qui a été utilisée pour le recueil de la sueur a été celle préconisée par COLIN et POLONOVOSKI (25). Le dosage a été effectué par titrimétrie directe au nitrate mercurique, selon la méthode d'O. SCHALES et S.S. SCHALES (125). Pour éviter les erreurs de technique, les résultats positifs ont toujours été vérifiés et seuls les tests pour lesquels nous avons obtenu un poids de sueur supèrieur à 100 mg ont été retenus, la quantité de sueur variant entre 110 mg et 860 mg. Les taux extrêmes de chlore sudoral obtenus ont été 72 Meq par litre pour le taux le plus faible et 296 Meq par litre pour le taux le plus élevé. La moyenne est de 114,5 Meq par litre.

2°/ - Intérêt et limite diagnostic du test de la sueur :

Après les travaux de DARLING et DI SANT AGNESE, le test de la sueur s'est imposé comme élément capital de diagnostic de Mucoviscidose. Toutefois, on ne peut affirmer le diagnostic sur un seul examen d'autant plus que cet examen dose une constante : le chlore sudoral dont la régulation de la sécrétion reste très mal connue.

D'autre part, DI SANT AGNESE et ANDERSEN ont publié plusieurs cas de Mucoviscidose indiscutable avec des taux de

chlore absolument normaux (32). ANDERSEN et FREEMAN en 1960 ont rapporté 5 cas de Mucoviscidose dont trois se caractérisaient par des taux de chlore de 50 à 60 Meq par litre et 2 de 20 à 30 Meq par litre. Il est évidemment convenu de rester prudent dans le diagnostic de ces formes à électrolytémie basse. Nous pensons pour notre part que lorsque le test de la sueur est franchement possitif c'est à dire supérieur à 100 Meq par litre avec un tableau clinique évocateur la discussion du diagnostic ne parait pas devoir se poser. Par contre, il faut discuter ce diagnostic lorsque le taux de chlore sudoral est compris entre 70 et 100 Meq par litre.

En définitif, l'argument le moins discutable est la persistance du taux de chlore élevé, contrôlé à plusieurs reprises successives. En tout état de cause, comme le pense BRETON (20) en plus d'un test de la sueur positif, il est indispensable de disposer d'arguments cliniques et biologiques en particulier des signes d'insuffisance pancréatique même frustes pour affirmer le diagnostic de Mucoviscidose.

Il faut espérer que les progrès de l'immunologie rendront de pratique courante l'identification de Mucopolysaccharides responsables des lésions glandulaires, permettant ainsi de situer le test de la sueur à sa juste place dans le diagnostic biologique de la Mucoviscidose.

A ce propos les travaux de LOWE et collaborateurs en 1966 ont pour objet d'isoler par des méthodes immunologiques et physicochimiques une mucoprotéïne spécifique. Ils ont mis en évidence dans les selles de leurs malades une glycoprotéïne ayant des propriétés antigéniques propres n'existant pas dans les selles des sujets normaux. Cette substance ne semble pas la conséquence de l'insuffisance pancréatique car elle persiste chez les sujets traités par les extraits pancréatiques ; ils ont réussi à la mettre en évidence dans le cytoplasme des cellules de la muqueuse colique, rectale et bronchique ; il s'agirait d'une Mucoprotéïne anormale, spécifique de la Mucoviscidose. Son poids moléculaire est supérieur à 100.000 mais sa structure exacte demeure inconnue (98).

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Si les données cliniques et biologiques permettent actuellement de poser le diagnostic de Mucoviscidose, ce sont les constatations anatomo-pathologiques qui ont permis de dresser le cadre de la maladie. Ces constatations ont été faites à la suite de l'examen post-mortem des différents organes de sujets atteints par la maladie.

A) LE PANCREAS :

Son atteinte est constante : ce qui a valu l'appellation première de fibrose kystique du pancréas.

1/ - Macroscopiquement le pancréas est finement lobulé, avec un corps arrondi et des bords émoussés (134).

Il peut être irrégulier et le plus souvent il a un aspect normal, grisâtre, ferme et normalement lobulé (23). Parfois l'aspect est manifestement anormal, congestif, granuleux et de consistance dure (31 - 110 - 44 - 22 - 115).

2/ - Histologiquement les lésions sont typiques et consistent en :

- une dilation kystique des acinis et des canaux excréteurs, cependant que les ilôts de Langerhans sont respectés (23). Cette dilation kystique est souvent inégalement répartie. Elle domine dans les territoires périphériques. Il existe dans les dilatations kystiques des dépôts muqueux ou mucoïdes pas positifs, bleu alcian négatif répondant à des mucopolysaccharides neutres. Ils siègent dans les acinis d'abord puis dans les canaux intra et interlobulaires. Ils ne subissent pas de calcification secondaire (113).

- une fibrose intersticielle systématisée à la lobulation normale de l'organe (113), CAUSSADE et NEIMAN trouvent à l'autopsie de leurs malades que le processus de dilatation kystique des canalicules pancréatiques débute au niveau

des canaux excéteurs, s'étend aux pièces intermédiaires, puis aux acinis eux mêmes. Le parenchyme de l'organe subit une transformation avec dégénrescence et est étouffé par une prolifération fibreuse qui le dissèque ; cà et là on retrouve des amas lymphoïdes (22).

Selon NEZELOF, le développement de ces lésions est progressif ; elles vont s'aggraver au cours de la maladie (114). Signalons qu'en 1962, SNYDER et CLELAND, en visualisant les différents organes excréteurs du pancréas par la technique à l'Acétate de Vinyle ont retrouvé des anomalies anatomiques de la partie terminale du canal pancréatique (132). On n'a pas encore déterminé si la sténose résulte d'une malformation congénitale du canal pancréatique associée à une Mucoviscidose, ou d'une sécrétion anormale durant les premières phases du développement de la glande.

B) LES ORGANES RESPIRATOIRES

DI SANT'AGNESE en 1955 attire l'attention sur les végétations adénoïdiennes rencontrées au cours de la Mucoviscidose (38). SCHWACHMAN sur 742 observations retrouve 50 cas de polypose nasale, soit 6,7 %. DESPONS souligne que la polypose nasale est une manifestation de la Mucoviscidose (29). Cependant ces manifestations des voies aériennes supérieures ne sont pas majeures dans l'atteinte respiratoire.

L'appareil bronchopulmonaire : il présente macroscopiquement de grosses adénopathies médiastinales, des zones atélectasiées et des zones d'emphysème voisinant avec des zones endurées et d'autres de mucopus. La présence quasi constante de pus dans les bronches explique la fréquence des troubles de la ventilation (22).

Microscopiquement : l'examen microscopique retrouve une hyperplasie réticulaire avec parfois une sclérose des ganglions médiastinaux (85). L'arbre trachéo bronchique est le siège d'hyperplasie des glandes à mucus : l'épithélium desquame et les bronches sont alors remplies de pus et de polynucléaires plus ou moins altérés. Ceci explique l'obstruction bronchique et les lésions inflammatoires.

Par suite, il se constitue une dilatation des bronches affectant le plus souvent les bronches distales (85). Pour NEZELOF, les bronches sont rarement dilatées, et s'il y a une dilatation elle demeure simple, cylindrique et localisée à un lobe (112). C'est cette obstruction bronchique qui entraîne au niveau du parenchyme pulmonaire les lésions d'emphysème, d'atelectasie et secondairement une sclérose proliférante. Ces altérations n'existent pas à la naissance ; elles subissent des remaniements évolutifs du fait des surinfections, et leur influence péjorative sur la maladie est considérable (30).

C) LE FOIE

L'hépatomégalie est une manifestation clinique bien connue de la Mucoviscidose. Ses manifestations histologiques peuvent revêtir plusieurs aspects.

- La Stéatose : qu'elle soit localisée ou diffuse elle demeure banale et en général, elle n'a pas de retentissement sur les fonctions hépatiques.

- Cirrhose biliaire focale : son aspect histologique suggère que le cycle est ouvert par l'obstruction mécanique des canicules biliaires (27) par une substance amorphe. Il se produit ensuite une réaction inflammatoire péricanaliculaire avec prolifération conjonctive.

- Cirrhose biliaire multi lobulaire : c'est l'aboutissement du stade focal de la cirrhose biliaire : la sclérose s'étend et encercle les lobules hépatiques. Il y a alors remaniement de la structure tissulaire hépatique pouvant aboutir au tableau de l'hypertension portale.

- Enfin, stade de cirrhose nodulaire portale et périportale avec nodules de régénération (27 - 76 - 36) : Sur 198 cas de Mucoviscidose étudiés, CRAIG (27) constate que dans 61 % des cas, la stéatose était nette, dans 18 %, une atrophie des cellules hépatiques visible et dans 22 % des cas, il trouve une fibrose périportale avec prolifération des canaux biliaires, dans 13 % des cas, des lésions de cirrhose biliaire se rencontrent.

- Quant à l'hypertension portale : elle est rare, DI SANT'AGNESE décrit 7 cas sur 311 malades (35). D'autres auteurs H. SIA et GELLIS sur 43 cas d'hypertension portale de l'enfant ne reconnaissent pas une seule mucoviscidose (74).

D) L'ILEON

En cas d'iléus méconial, le blocage se fait en général dans le dernier tiers de l'iléon. Les parois de l'iléon sont fortement épaissies. Cet épaississement est dû aux efforts de l'iléon pour propulser le méconium anormal de coloration vert foncé ou brun (88 - 117).

En amont de ce méconium épais se trouve un intestin dilaté contenant du méconium semi-fluide. A ce niveau, il peut se produire un volvulus de l'intestin avec infection et ensuite gangrène de l'anse vovulée pouvant aboutir à la perforation puis à la péritonite (88 - 117).

En aval de la région épaissie, on trouve un iléon terminal contenant de nombreuse petites billes méconiales (117) obstruant la lumière intestinale.

E) LE COEUR

Un coeur pulmonaire peut être constaté, mais aussi, une fibrose myocardiaque avec nécrose (112 - 114).

Ces lésions sont inconstantes, probablement liées aux carences vitaminiques, aux infections surajoutées et surtout aux désordres métaboliques engendrés par l'insuffisance pancréatique et l'insuffisance espiratoire. Les lésions de nécrose myocardique peuvent être responsables de la mort subite de malades atteints de Mucoviscidose. (138).

Enfin, la peau est strictement normale. Il n'existe aucune altération anatomique des glandes sudoripares (85).

On voit que les lésions anatomopathologiques découlent de l'existence d'un mucus anormal par sa richesse en mucoproteines insolubles dans l'eau après précipitation dans le benzène éthanol. Cette augmentation des proteines est considérable ; selon POTER, elle est 5 fois plus importante que la secrétion normale. Ses composants glucidiques ne sont que faiblement augmentés. L'augmentation de la fraction lipidique serait 4 fois plus élevée. Quant aux constituants minéraux du mucus, la diminution marquée du chlore et dans une certaine mesure de sodium dans les expectorations de la Mucoviscidose méritent d'être soulignées (122).

En conclusion, l'élément fonctionnel de la secrétion bronchique responsable de la viscosité accrue s'identifie essentiellement aux glycoproteines et aux lipoprotéines présentes dans le mucus.

- L'étude anatomopathologique n'a pu être pratiquée chez tous nos malades, l'autopsie n'ayant pas été faite chez les malades décédés.

Chez un seul malade (observation n° 2) la ponction biopsique du foie a mis en évidence une légère sclérose des espaces porte avec réticulofibrose périportale accusée, une infiltration par quelques éléments lymphohystiocytaires sans altération des hépatocytes, ni des cellules de Kupffer (Pr. MUSSINI-MONTPELLIER).

- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

Il est différent selon qu'il s'agisse du nouveau-né ou du nourrisson.

1) Chez le nouveau né :

Il se pose a propos de l'iléus méconial ; nous avons déjà souligné que 50 % des iléus méconiaux relevaient de la Mucoviscidose et que les malformations étaient responsables de 50 % d'iléus méconiaux (69). Selon HERBAUT dans ces seconds 50 % de cas, il faut relever l'imperforation anale, les malformations intestinales obstructives endo ou extracanaliculaires, l'étranglement d'une hernie inguinale péritonéale ou vasculaire.

2) Chez le nourrisson :

Dans la potentialité pulmonaire nous emprunterons à Julien MARIE les grandes lignes de ce diagnostic.

Selon lui : "La Mucoviscidose sera différenciée dans les variétés aigues, d'une bronchopneumonie, d'une staphylococcie pulmonaire à forme densifiante ou bulleuse, dans les variétés subaigues ou chroniques, des bronchectasies congénitales, fibroses pulmonaires non pancréatiques, des manifestations pulmonaires à répétition des agammaglobulinémies enfin d'une tuberculose pulmonaire"(103).

En fait, le diagnostic de la coqueluche est l'un des plus fréquemment évoqué chez le nourrisson ; l'absence de quintes asphyxiantes ou de crises d'apnée, d'arguments épidémiologiques et biologiques, doit donner l'éveil et plus particulièrement si l'évolution est récidivante (10). Un emphysème pulmonaire sans être pathognomonique au sens strict du terme, identifie presque toujours la mucoviscidose, origine de cette manifestation. Il convient en fait devant tout diagnostic hésitant de pratiquer un test de la sueur d'autant qu'une Mucoviscidose peut se camoufler derrière une infection pulmonaire surtout si l'évolution est récidivante ou d'aggravation progressive (52).

Dans la potentialité digestive :

- Dans la potentialité digestive, le diagnostic différentiel le plus important est celui du syndrome coeliaque maladie par malabsorption digestive (69). Décrite pour la première fois par GEE en 1889 il a fallu attendre 1930 pour voir FANCONI, BLACKFAN, ANDERSEN et MAY séparer la maladie coeliaque de la mucoviscidose ; et en 1950 DICKE, WEIYERS et VAN de KRAMER mettent en évidence que l'intolérence au gluten était une des causes de la maladie coeliaque (137). D'autres entéropathies ont le même dénominateur commun que la maladie coeliaque à savoir : la malnutrition, les selles glaireuses enrobées de graisses, un abdomen distendu et un déficit vitaminique IIre. D'après DI SANT'AGNESE, les éléments qui différencient les principales maladies par malabsorbation peuvent se comparer comme suit (41).

- "L'atrophie par intolérence au gluten est dûe principalement à une insuffisance enzymatique de base intervenant sur le métabolisme du gluten encore inconnue actuellement.

- Dans la maladie coeliaque idiopathique, l'intolérence au gluten n'est pas le facteur déterminant ; c'est une anomalie dans l'absorption intestinale des graisses ; le déficit métabolique n'est pas connu non plus".

- L'agénésie pancréatique :

Une hypoplasie congénitale du pancréas exocrine accompagnée de stéatorrhée a été décrite ; l'absence de fibrose de dilatation des canaux et lésions pulmonaires caractéristiques distingue cette anomalie congénitale de la mucoviscidose (111).

- La maladie kystique congénitale du pancréas :

Il s'agit là d'une malformation congénitale de l'appareil excréteur au cours de laquelle des segments isolés du canal constituent de véritables kystes épithéliaux entourés de tissu pancréatique normal (45).

Selon NELSON, il est important de noter que les anomalies et infections bronchiques ainsi que les troubles de génése du mucus dans les autres structures ganglionnaires qui

se produisent lors de la Mucoviscidose ne s'observent pas dans ces dernières affections même lorsqu'elles empêchent le suc pancréatique de se déverser dans l'intestin (69 - 111).

- Dans les autres variétés cliniques de la Mucoviscidose, le diagnostic des formes atypiques est beaucoup plus délicat (66). Les formes avec oedèmes et hypoprotéïnemie seront différenciées des causes d'oedèmes généralisés à savoir les oedèmes rénaux et cardiaques, les oedèmes de carence protidique, l'hypoproteïnémie essentielle, le syndrome neuro-oedémateux ; enfin, les erreurs de régime lorsque le nourrisson a du faire face à un apport accru d'électrolytes (69 - 23).

Les formes avec cirrhose pose le problème de l'étiologie des cirrhoses en particulier les cirrhoses secondaires aux carences nutritionnelles, les cirrhoses inflamatoires secondaires à l'hépatite épidémique, les cirrhoses par malformation portale, la cirrhose biliaire de HANOT et les cirrhoses toxiques (69 - 23).

- E V O L U T I O N -

L'évolution de la maladie est dominée par l'atteinte bronchopulmonaire qui échappe à toute systématisation. Cependant, comme le souligne HERMIER et COLL, tout se passe comme s'il existait deux processus évolutifs à savoir l'obstruction puis la constitution de lésions anatomiques, bronchectasies, alectasies emphysème ou pneumonie, bronchopneumonie. L'obstruction entraîne quasi obligatoirement l'infection, et la constitution d'emphysème, atelectasie ; ces lésions deviennent vite irréversibles. Elles évoluent alors pour leur propre compte, la Mucoviscidose leur imprimant une gravité particulière en compliquant le draînage et en aggravant l'infection (70).

De très jeunes nourrissons sont exposés aux accidents pulmonaires les plus brutaux ; d'ailleurs, c'est à cet âge que survient le plus grand nombre de décès. Chez le jeune nourrisson, les chances de préserver ses poumons de lésions définitives sont élevées : par contre, le nourrisson chez qui les manifestations pulmonaires sont anciennes est le candidat aux lésions pulmonaires irréversibles. En général, chez ces malades le traitement permet d'obtenir une stabilisation d'emblée précaire jusqu'à l'installation progressive de l'insuffisance respiratoire.

Les manifestations digestives obéissent beaucoup plus à la thérapeutique.

En général, l'insuffisance digestive est plus ou moins rapidement jugulée même s'il persiste un retard pondéral qu'on n'arrive d'ailleurs pas toujours à corriger.

Les complications de cirrhose, hypertension portale, diabète, occlusion intestinale tardive, complication cardiaque en dehors du coeur pulmonaire chronique sont rares mais méritent d'être signalées.

L'évolution de la mucoviscidose chez nos malades n'a fait que confirmer la gravité des lésions bronchopulmonaires. En effet deux malades sont décédés à la suite d'une broncho-pneumonie et défaillance cardiaque irréversible.

Deux autres ont présenté un tableau de dénutrition et déshydratation sévères auxquelles ils n'ont pu survivre malgré un traitement adéquat.

Les autres malades sont dans un état d'équilibre, mais d'équilibre précaire.

ETIOLOGIE

1°/ - Fréquence :

Le test de la sueur a permis de multiplier les formes mineures de la Mucoviscidose et par conséquent de souligner la fréquence relative de la maladie. BLACKFAN et MAY l'auraient découverte entre 1925 et 1929 dans 1,25 % de leurs autopsies, et de 1938 à 1942 dans 4,8 %. Dans son exposé princeps ANDERSEN en 1938 rapporte 20 cas (1). D'autre part, BOTSTICK et RENIHART l'ont trouvée chez 2 % de leurs malades et 6 % de leurs autopsies (18). Avec MAC INTOSH et GLUCK on voit apparaître des taux de fréquences ; ils avancent le chiffre de 1 cas de maladie fibrokystique pour 600 enfants nés vivants. Il ne s'agit donc pas d'une maladie rare et GOODMAN et REED envisagent une fréquence de 0,7 à 1 °/$_{oo}$ naissances vivantes (58).

L'enquête d'ELISABETH KRAMM est à ce point de vue intéressant ; par une vaste enquête dans trois états américains en 1960, elle rapporte que 475 enfants sont traités pour Mucoviscidose au cours de l'année 1959 ; l'augmentation des cas est notable : elle note 42 cas en 1952, 66 cas en 1964. Elle arrive à la conclusion que chaque année le nombre de cas diagnostiqués et le nombre de cas en traitement augmente (84). SCHWACHMAN quant à lui estime la fréquence aux U.S.A. à 1 cas sur 600 naissances vivantes (126). Partout dans le monde on fait état de la fréquence de la Mucoviscidose.

PITT en Australie en 1948 réunit 14 cas (120). En Suisse, les travaux de BAUMAN viennent corroborer les travaux américains. Cet auteur a dépisté 7,22 cas pour 10.000 naissances vivantes (7). Il rapporte 63 cas et estime que 75 cas doivent être diagnostiqués chaque année. (7).

En France, il faut faire état de 2 travaux ; le premier de CAUSSADE et NEIMAN qui rapportent 9 cas (22) ; le deuxième de MONNET, BERNHEIM et collaborateurs qui ont inspiré la thèse de COMBY : ces auteurs parlent de taux de fréquence minimum de 1/3.200 environs et un taux de fréquence probable de 1/1.000 environs. En effet, en colligeant les cas d'enfants nés tarés dans le département de Lyon au cours des années 1957, 1958 et 1959, 18 observations ont été notées. Le taux de 1/3200 est considéré comme minimum car d'après ces auteurs il est hors de question que tous les nouveaux cas de Mucoviscidose de ces trois années aient fait l'objet d'une hospitalisation dans leur service (11).

Ainsi, la proportion donnée comme classique aux U.S.A. apparaît comme plausible en France : ce taux serait d'un cas pour 1.000 naissances vivantes. En Algérie, la maladie n'a pas encore été systématiquement étudiée. La première étude d'ensemble a été réalisée par Mme A. BENALLAGUE, M. DUBOIS et coll. qui ont rapporté 9 cas aux Premières Journées Médicales Maghrébines (Casablanca, Mai 1965) ; ce qui a fait dire à ces auteurs que la place de la Mucoviscidose n'est probablement pas négligeable et qu'elle suffit à justifier le dépistage de celle-ci chaque fois qu'un élément atypique du syndrome attire l'attention (9). Plus récemment, ces mêmes auteurs dans une communication à la Société de Médecine d'Alger ont évalué la fréquence de la maladie en Algérie à 1 enfant sur 1.500 (8).

La statistique que nous rapportons dans ce travail est évidemment modeste par rapport au statistiques américaines. Cependant elle permet d'estimer la fréquence de la Mucoviscidose dans notre Pays. En effet, de Janvier 1964 à Avril 1965, 8 cas de Mucoviscidose ont été dépistés à la Clinique de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet ; de février 1966 à Juillet 1967, 9 cas ont été diagnostiqués alors que pendant cette même période, le test de la sueur a été pratiqué 142 fois ; pendant ces deux périodes, près de 25.000 enfants ont été suivis à la consultation du service de pédiatrie. Par conséquent, nous pouvons déduire approximativement que le taux de fréquence en Algérie est du même ordre

que celle enregistrée en Europe et en Amérique : elle n'est pas du tout négligeable.

2°/ - La race

Il apparaît que l'influence raciale est très nette. La maladie semble inconnue dans la race jaune ; elle est très rare chez les noirs ; elle a été identifiée chez les Américains, en Asie Mineure et ici-même en Afrique du Nord (86).

3°/ - L'âge

Théoriquement le diagnostic de Mucoviscidose devrait être porté dans les premiers mois de la vie. Selon CAUSSADE les premiers troubles surviennent à partir de la 4ème semaine ; cet auteur rapporte 1 cas chez qui la maladie a débuté à l'âge de 4 jours et un autre à 19 jours (22).

Sur nos 17 observations étudiées, il s'agit de 10 nourrissons de moins de 3 ans et 7 enfants entre 3 et 15 ans.

A G E S	
Moins de 3 ans	Entre 3 et 15 ans
10	7

Tableau n° 8 : Répartition en âge des cas étudiés.

En fait, nous estimons qu'un certain nombre de formes sévères, comme nous l'avons déjà signalé, évoluent vers la mort avant que l'enfant ait pu consulter ou que le diagnostic ait pu être évoqué. D'autre part, la plupart des formes diagnostiquées tardivement correspondent à des aspects mineurs de la maladie.

4°/ - Le sexe :

Comme l'ont montré BERHEIM, MONNET et collaborateurs dans l'étude génétique de 41 familles dont un enfant au moins a été hospitalisé pour Mucoviscidose, il est impossible d'écrire

que le sexe masculin est plus volontiers frappé que le sexe féminin (11).

S'il est admis par tous les auteurs que le sexe ne joue aucun rôle dans la maladie, nous constatons que sur les 17 malades dont nous avons colligé les observations, il y en avait 13 du sexe masculin et 4 du sexe féminin (voir tableau n° 9).

Total des malades	17
Sexe masculin	13
Sexe féminin	4

Tableau n° 9 : Répartition des cas d'après le sexe.

Il est évident que cette statistique est limitée et ne nous permet pas de tenir pour acquis ni même comme probable cette incidence du sexe masculin d'autant moins qu'il y a une nette prédominance d'enfants du sexe masculin hospitalisés. Nous ne pouvons qu'en faire état.

5°/ - Consanguinité et groupes sanguins

BERHEIM, MONNET et collaborateurs n'ont pas constaté d'augmentation valable du taux de consanguinité (11). D'autre part, LAMY et FREZAL trouvent deux couples issus de germains sur 47 familles étudiées (85). De même LOWE et MAY sur 118 familles trouvent une seule fois des parents de tarés cousins germains (97). L'absence d'élévation du taux de consanguinité dans la Mucoviscidose s'explique aisément selon LAFOURCADE par la fréquence relative élevée de la maladie (86).

Nous n'avons relevé pour notre part qu'un seul cas de consanguinité des parents, ce qui milite en faveur de l'opinion

communément admise de la fréquence relative du gêne dans la population.

Nous n'avons pu mettre en évidence une incidence plus grande de la maladie chez les sujets appartenant à un groupe sanguin déterminé.

GROUPE SANGUIN	% DANS LA POPULATION	NOMBRE DE CAS DE MUCOVISCIDOSE
O	45 %	4
A	35,5 %	4
B	14,5 %	1
AB	5 %	2

Tableau n° 10 : Incidence de la maladie sur les groupes sanguins.

6°/ - Caractères morphologiques particuliers

Nous avons pu relevé l'existence de trois cardiopathies congénitales de type communications interventriculaires. Chez un malade, nous avons pu constater un facies mongoloïde retrouvé d'ailleurs dans toute la fratrie.

ETUDE GENETIQUE :

On admet le caractére autosomique et récessif de l'affection (68). On discute surtout pour savoir si la tare est portée par une ou plusieurs gênes ; pour CHILD, cette dernière hypothése s'accorderait mieux avec le polymorphisme de la maladie. Le caryotype de ces malades est normal.

Les différentes études génétiques sont hypotéquées par

l'absence de signes cliniques ou biologiques permettant d'identifier les sujets hétérozygotes ; en pratique, on ne peut se baser sur le test de la sueur pour dépister les hétérozygotes (68).

Actuellement, les travaux en cours tentent de tirer partie des caractères chimiques et immunochimiques du mucus de ces malades (87).

Sur le plan génétique, le test de la sueur est utilisé pour la recherche des sujets producteurs de la tare ; mais peut-on faire la relation entre ce test de la sueur qui est un test non spécifique puisqu'il n'étudie que la sueur et la Mucoviscidose, maladie particulière, maladie des parenchymes glandulaires.

1°/ - Etude de la fratrie :

L'interrogatoire des parents sur la fratrie n'a malheureusement pas été toujours possible. Cependant, nous avons pu avoir les antécédents concernant toute la fratrie chez 12 malades.

Dans un premier tableau, nous allons exposer le résultat de cet interrogatoire à savoir le nombre d'enfants sains, le nombre d'enfants apparemment atteints et enfin le nombre d'enfants décédés. Il est évident que l'étude d'un nombre limité de fratries et plus particulièrement du test de la sueur dans 3 fratries seulement ne nous permet pas de tirer des conclusions. Cependant, il ressort de ces observations que le test de la sueur constitue un examen complémentaire utile pour rechercher les sujets atteints de la tare. La question qui se pose alors est de savoir dans quelle mesure un taux de chlore sudoral élevé chez un sujet apparemment sain peut permettre d'évoquer la possibilité d'une conduction de la tare.

OBSERVATIONS	ENFANTS SAINS	ENFANT APPAREMMENT ATTEINTS	ENFANTS DECEDES
Observation n° 1	6	R. A. S.	R.A.S
Observation n° 3	1	1	1
Observation n° 4	1	3	R.A.S
Observation n° 6	6		2
Observation n° 7	2	1	R.A.S
Observation n° 10	9	R. A. S.	R.A.S
Observation n° 11	2	2	4
Observation n° 13	6	R. A. S.	R.A.S
Observation n° 14	5	R. A. S.	2
Observation n° 15	4	2	Plusieurs
Observation n° 16	2	R. A. S.	R.A.S
Observation n° 17	5	R. A. S.	R.A.S

TABLEAU A

Nous avons procédé à une enquête familiale plus poussée dans 4 fratries. Nous avons pu y pratiquer le test de la sueur dont nous rapportons les résultats au tableau B.

FRATRIE	TAILLE	MANIFESTATIONS CLINIQUES	POIDS DE SUEUR	CHLORE SUDORAL
FAMILLE N°1	K. Zoubir	Pneumopathie, diarrhée chronique. Retard staturo pondéral. Parotidite et sous-maxillite	606 mg	104 meq
	K. Nacéra	Toux, retard staturo pondéral. Fascies mongoloïde	333 mg	62 meq
	K. Fadila	Toux, retard staturo pondéral, fascies mongoloïde	268 mg	96 meq
	K. Zahia	Normale	472 mg	26 meq
	K. Leïla	Normale	424 mg	4 meq
	K.Mohamed le père	Fasciès mongoloïde	178 mg	58 meq
FAMILLE N°2	C. Djamel	Hypertrophie parotidienne toux, retard staturo pondéral	613 mg	79 meq
	C. Brahim	Retard staturo pondéral	462 mg	48 meq
	C. Mohamed	Toux	638 mg	48 meq
	C. Moktar	Normale	447 mg	35 meq
FAMILLE N°3	B. Nacéra	Hypertrophie parotidienne		
	B. F. Zohra	Normale		
	La mère	Normale		

Tableau B

2°/ - Les manifestations intriguées :

Le test de la sueur a permis de dépister les aspects trompeurs de la maladie mais il a permis aussi de rattacher à la Mucoviscidose certains syndromes qui semblaient à priori n'avoir aucun lien avec elle ; c'est ainsi qu'il a révélé des rapports entre la Mucoviscidose et les ulcères digestifs, la Mucoviscidose et le diabète. Nous nous proposons d'étudier à présent ces rapports.

a) Mucoviscidose et ulcère digestif :

A l'autopsie d'un enfant décédé de fibrose pancréatique, MARBEL en 1944 rapportait déjà l'existence d'ulcération duodénale (104). SCHWACHMAN et LENSHER attribuait la responsabilité de l'ulcération à l'anormale acidité du suc duodénal qui ne parvenait pas à neutraliser les sécrétions pancréatiques (126). ANDERSEN en 1958 fait mention de la découverte relativement fréquente de lésions duodénales ou jéjunales sur les pièces anatomiques (3). Ce n'est que récemment, en 1960, que KOCH a relancé l'intérêt de ces données en écrivant que "la Mucoviscidose était responsable d'un très grand nombre d'ulcères peptiques apparemment primitifs de l'adulte" (82). En se basant sur le test de la sueur, les épreuves pancréatiques et sur l'existence des manifestations caractéristiques de la Mucoviscidose dans la fratrie, KOCH a constaté que parmi 41 malades atteints de Mucoviscidose 17 présentaient un ulcère digestif. Quant à la fratrie de ces malades, l'examen a porté sur 68 sujets dont 40 présentaient des symptômes cliniques et biologiques de Mucoviscidose et 19 un ulcère gastrique ou duodénal (82).

MUCOVISCIDOSE	ULCERE GASTRO-DUODENAL
41	17

TAILLE	MUCOVISCIDOSE	ULCERE
68	40	19

Tableau n° 11 : Rapport Mucoviscidose et ulcère duodénal d'après KOCH (1960).

KOCH publie dans une étude plus récente en 1961 les résultats portant sur 126 malades non sélectionnés porteurs d'ulcères digestifs gastriques ou duodénaux ; 1/5° environ de ces malades avaient une forte augmentation de chlore et de sodium dans la sueur (83) (tableau n° 12)

ULCERE G. D.	MUCOVISCIDOSE
126	1/5

Tableau n° 12 : Rapport Mucoviscidose et ulcère G.D d'après KOCH 1961.

Récemment à ALGER, LARBAOUI et collaborateurs (87) ont pratiqué le test de la sueur chez 45 ulcéreux adultes. Selon ces auteurs, il a été positif 15 fois ; ils concluent : "c'est dans un tiers des cas en effet que le test de la sueur a été positif ; ces constatations corroborent celles déjà faites par un certain nombre d'auteurs qui retrouvent à l'origine de l'ulcére gastro duodénal la tare mucoviscidosique dans une proportion équivalente à la nôtre".

Pour KOCH, cette éventualité n'est pas exceptionnelle et chez le sujet jeune l'ulcère peut être un signe de Mucoviscidose qui verra son tableau clinique se compléter au fil des années (82). Il rejette ainsi la théorie du couplage de deux gênes pathologiques émise par KARLISH et TARNOKY (78). Il conclut que l'ulcère digestif peut être rencontré chez les porteurs de la tare 10 fois plus que dans l'ensemble de la population.

Dans notre statistique, le test de la sueur a été pratiqué chez 4 ulcéreux ; le résultat n'a pas été probant mais nous rapportons tout de même une observation.

Observation n° 6 :

B... Nacéra, âgée de 12 ans, est hospitalisée le 14.11.66 pour douleurs épigastriques et vomissements fréquents apparus 6 mois auparavant. L'état général est assez bon. Il n'y a pas de retard staturo pondéral. L'enfant pèse 33 kg 900 et mesure 150 cm. La malade présente des douleurs de l'hypocondre gauche irradiant à la fosse lombaire gauche. Il n'y a pas de trouble

du transit gastroduodénal. La malade ne tousse pas, l'abdomen est souple, respire normalement. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. La palpation réveille une douleur à l'angle costal gauche. La formule sanguine objective une anémie à 3.300.000. L'électrophorèse des protides est normale. La radio de l'abdomen sans préparation est normale. L'hyperglycémie provoquée est normale. L'étude de l'acidité gastrique montre :

- Acidité libre = 0
- " totale = 44
- " combinée = 44

Le bilan hépatique est normal ; le bilan rénal donne une albuminurie à 0,20 g. Le tubage gastro duodénal objective un ulcère du bulbe. L'amylasémie est à 97 unités, l'amylasurie à 147 unités somogy. Le téléthorax montre une surcharge hilaire. Le test de la sueur pratiqué est à 77 Meq.

Les rapports en Mucoviscidose et ulcère sont devenus classiques comme en témoigne la littérature. Il est à souligner que chez cette malade, le tableau clinique et biologique n'est pas évocateur de Mucoviscidose. L'existence d'un ulcère du bulbe nous a incité à pratiquer le test de la sueur. Il est évident que nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agit d'une Mucoviscidose associé à un ulcère du bulbe. Tout au plus, cette observation pourrait-elle militer en faveur de l'idée généralement admise que l'ulcère peut être un signe de Mucoviscidose fruste, qui peut voir au fil des années son tableau clinique se compléter.

b) Mucoviscidose et diabète :

En étudiant la sueur chez 20 diabétiques adultes, ISRAEL en 1951 pose 12 fois le diagnostic de Mucoviscidose. Le taux de chlore dépassant 60 Meq chez ces malades, il conclue que la Mucoviscidose joue un rôle important dans l'apparition du diabète de l'adulte par les lésions du pancréas qu'elle engendre. (75). CHARLES et KELLEY en 5 ans ont retenu 25 fois le diagnostic de Mucoviscidose chez 15 garçons et 10 filles ; le diagnostic a été porté à un âge variant de 6 semaines à 24 ans. L'étude des ascendants directs a montré que 11 de ces sujets avaient un

membre de sa famille de diabète sucrée (24). Par contre chez les sujets atteints de maladie coeliaque un seulement avait une histoire familiale de diabète. KOCH et collaborateurs, sur un lot de 35 diabétiques, le diabète ayant débuté avant 35 ans, constatent des anomalies sudorales chez 2/5 de ces malades (83). L'explication génétique de cette association reste imprécise et selon KOCH il ne semble pas s'agir de l'action pléotrope d'une gêne unique mais d'un couplage car on n'a jamais pu dépister les diabétiques dans la famille des sujets atteints de Mucoviscidose sans diabète (83).

HERBAUT, MELINE et HATVAS concluent que la mise en évidence des symptomes de la Mucoviscidose chez les membres des fratries diabétiques peut faciliter le dépistage précoce des candidats au diabète (69).

Pour notre part, nous ne pouvons que faire état de la pratique du test de la sueur chez 3 diabétiques avérés ; leur nombre réduit ne nous permet nullement d'en discuter.

DEUXIEME PARTIE

L E T R A I T E M E N T

Il n'existe pas actuellement de traitement étiologique connu de la maladie . La thérapeutique va comporter un ensemble de mesures dont chacune, à défaut de guérison va aboutir à l'amélioration du pronostic. Ces différentes mesures sont fondées elles-mêmes sur les caractéristiques principales de la maladie.

Le dépistage systématique fait gagner incontestablement un temps précieux d'autant plus précieux qu'il permet l'installation précoce du traitement, pouvant ainsi éviter la constitution des lésions bronchopulmonaires dont nous savons la gravité.

L'élément péjoratif de la mucoviscidose tient beaucoup plus à l'atteinte pulmonaire qu'aux manifestations digestives. L'insuffisance pancréatique n'a aucune répercussion sur l'atteinte pulmonaire. Cette atteinte pulmonaire va entraîner un encombrement bronchique, induisant tôt ou tard l'infection pulmonaire qui représente en fait l'élément dominant du pronostic. C'est dire l'importance de la prophylaxie par les vaccinations et celle de l'antibiothérapie réglée.

Un dernier élément intervient enfin dans le pronostic de la mucoviscidose : c'est l'état du myocarde, les lésions de nécrose qui sont indépendantes de toute lésion vasculaire mais toujours en liaison avec des altérations pancréatiques majeures. Un électrocardiogramme pratiqué systématiquement chez ces malades permettrait d'en faire le diagnostic. Actuellement ces lésions fibromyocardiques sont au-dessus de toute ressource thérapeutique (138).

Le traitement va comporter donc la lutte contre les manifestations pulmonaires en particulier l'obstruction bronchique et les infections, la lutte contre les manifestations digestives et l'insuffisance pancréatique et la lutte contre les déperditions salines anormales surtout par temps chaud.

Enfin dans un dernier point nous envisagerons le problème sociopsychologique engendré par cette maladie.

LUTTE CONTRE LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES :

Elle a un triple but :
- Préventions des infections ;
- Lutte contre l'infection ;
- Lutte contre l'obstruction bronchique.

1°/ - Prévention des infections :

a) L'isolement : la fragilité considérable de ces malades imposerait selon la formule de DIDIER "de faire régner autour d' eux, une aseptie de salle d'opération" (30). Ce serait un moyen très efficace ; mais il n'est pas possible de le faire pour tous les enfants d'autant que le traitement est assez astreignant par sa durée. Des centres spécialisés sont nécessaires, tel l'hôpital Renée SABRAN à GIENS qui possède plusieurs box individuels où les malades les plus atteints sont isolés(109)

b) Les vaccinations : tous les auteurs s'accordent à souligner leur utilité (69 - 30 - 109 - 53) et particulièrement les vaccinations qui protègeront les malades contre toute maladie pouvant se localiser ou retentir sur l'appareil respiratoire.

- Contre la coqueluche dont les conséquences sont importantes sur les bronches fragilisées ;
- Contre la rougeole et à défaut la gammaglobulinothérapie ;
- Contre la grippe : malheureusement cette vaccination n'existe pas chez nous ; pourtant certainement cette vaccination sera des plus bénéfiques pour les malades ;

- Enfin contre la tuberculose dont l'incidence infantile en Algérie n'est plus à démontrer, et dont l'effet sur un organisme déjà débile serait des plus catastrophiques, d'autant plus nocifs que sa thérapeutique astreignante et au long cours associée à celle de la Mucoviscidose serait des plus difficiles.

c) L'antibiothérapie continue : cette antibiothérapie continue à titre préventif par voie générale utilisée presque systématiquement autrefois est de plus en plus abandonnée de nos jours (109). Comme le souligne MOREAU dans sa thèse, cette antibiothérapie préventive est discutable. En effet, le système bronchique de ces malades n'est pas infecté en permanence et on ne peut prévoir quel germe sera en cause ; par conséquent l'antibiothérapie peut être à l'origine de résistance. Il existe par ailleurs d'autres inconvénients tels que les accidents hématologiques, surinfections par mycoses, les accidents allergiques et digestifs (108).

Le traitement systématique de tous les foyers infectieux des voies aériennes et digestives supérieures est indiscutable telles que : Rhinopharyngite, sinusite, infection dentaire décelée par des examens périodiques (30).

Les polypes nasales doivent être obligatoirement traités et précocement.

2°/ - Le traitement curatif des infections :

a) Choix de l'antibiotique : ce choix de l'antibiotique est fait soit en se basant sur le fait que les germes rencontrés sont nombreux ; le plus souvent en cause sont le staphylocoque doré, le pseudomona aeruginosa et le proteus. Cette constatation impose donc une antibiothérapie à large spectre et spécialisée en association ; soit sur l'étude bactériologique des crachats avec antibiogramme sachant que cet examen bactériologique peut ne pas refléter la réalité, du fait des souillures des crachats dans les voies aérodigestives supérieures.

Ce choix des antibiotiques varie d'un auteur à un autre. Certains donnent des sulfamides associés ou non aux antibiotiques (111) ; d'autres préfèrent l'association tétracycline, oléandomycine (45). Les nouvelles pénicillines synthétiques ont actuellement la préférence surtout lorsque les prélèvements ont révélé la présence de staphylocoques. Quant au chloramphénicol il semble que son emploi ne serait justifié que lorsque aucun autre antibiotique ne peut être utilisé et que de toute façon il ne le serait qu'à court terme pour éviter les lésions oculaires telles que la névrite optique due essentiellement à un traitement prolongé par le chloramphénicol et les modifications vasculaires en relation directe avec l'étendue des manifestations bronchopulmonaires (94 - 93 - 21).

Il est de toute façon des règles de l'antibiothérapie qui rallient tous les auteurs.

Cette antibiothérapie doit être précoce, intensive et prolongée avec surveillance régulière de leur action toxique possible ; son efficacité en dépend.

b) Administration : Les doses courantes sont les suivantes :

- Voie générale :
  - Flabelline : 100 mg par kg et par jour
  - Penicilline : 1.000.000 unités à 2.000.000 unités par jour
  - Tétracycline : 30 à 100 mg par kg poids et par jour
  - Sigmamycine : 50 mg par kg poids et par jour
  - Chloramphénicol : 50 mg par kg et par jour.
- En aérosol : au masque ou chez le tout petit sous tente ou cloche : 2 à 4 séances par jour de 15 mn
  - Néomycine : 50 à 100 mg/ml
  - 2 ml de cette solution
  - Pénicilline : 50 à 100.000 unités/ml
  - Polymixine : 4 mg/ml

    2 ml de cette solution.

L'application de ce traitement doit être précoce, intense et prolongée pendant au moins trois semaines.

La présence de candida albicans dans les crachats de certains malades, commande l'administration systématique de myoostatine à raison de 500.000 à 3.000.000 unités selon l'âge.

Enfin, au cours de poussées sévères, il faut associer la corticathérapie en cure de 10 à 20 jours (45) et en particulier s'il existe des atelectasies.

3°) Lutte contre l'obstruction bronchique :

Cette lutte a un double but :

- Fluidifier le mucus anormal
- L'évacuer.

a) Fluidification : FLIGELSON a employé avec succès l'iode par voie générale (45). Ce produit a une action indéniable et son administration par os est facile sous forme de solution forte de lugol à raison de 5 à 8 gouttes/jour (45).

Cependant il est possible d'observer des intolérances ; et des complications liées à cette thérapeutique, telles que l'hypertrophie du corps thyroïde.

A côté de la solution de lugol, nous disposons de drogues plus efficaces d'autant plus efficaces qu'elles sont au contact du mucus anormal ; ce contact est obtenu par les aérosols.

Les substances utilisées en aérosols :

1°/ - La N. Acetyl-cysteïne : c'est un mucolytique d'origine américaine commercialisé sous le nom de mucomust.

- Mode d'action :

Grâce à son groupement sulphydril libre la N. Acetyl-cysteïne ouvre les liaisons disulfides des mucoprotéïne composant le mucus. Ceci aboutit à la réduction de la viscosité du mucus laquelle relève plus précisément d'une modification de la configuration spaciale d'un groupe de mucoprotéine du mucus

tel celui des béta 2 - alpha - globulines et de la transférine (13). Enfin, la N. Acétyl-cystéïne ne nuit pas aux muqueuses.

Certains métaux tels que le fer et le cuivre font des réactions avec ce produit ; donc, les parties de l'appareillage en contact avec la N. Acétyl-cystéïne doivent être en verre, en plastique ou en métal chromé (69).

- Tolérance :

On ne connait aucun fait de sensibilisation ou réaction à longue échéance sauf quelques cas de bronchospasmes chez les grands allergiques, un cas de stomatite, cités par les auteurs américains (109).

Selon GILLY et CHEVALIER, les aérosols sont très bien supportés par les nourrissons et les enfants (53).

- Présentation :

Elle est présentée en ampoule de 5 à 10 ml d'une solution à 20 %. Elle peut être diluée dans un soluté physiologique ou dans de l'eau distillée. Cette solution peut être gardée pendant 24 heures au réfrigérateur.

2°/ - Le propylène - glycol : il est utilisé selon DI SANT'AGNESE à la concentration de 10 % dans toutes les solutions d'aérosol (38) ; il empêche l'évaporation et permet la stabilisation de la taille des particules.

3°/ - Les enzymes : chymotrysine, trypsine : ces enzymes protéolytiques sont utilisées en raison de leur action destructive des liaisons peptidiques unissant les amino-acides de la fibrine du mucus. LIEBERMAN et KNRNICK ont préconisé l'utilisation d'un enzyme particulier : LA DNASE.

L'emploi de la D. Nase à raison de 4.000 unités par traitement se justifierait en raison de l'hypothèse pathogénique qui dit que l'association de la D N A (acide désoxyribonucléïque) et mucoprotéïnes anormales du mucus formerait un complexe insoluble ; cette D N A empêcherait la protéolyse dans les secrétions d'où obstruction. La D N A proviendrait elle-même de débris

inflammatoires et de leucocytes altérés (92).

4°/ - Le chlorure de sodium : il doit être utilisé en solution à 3 % (32) mais son action mucolytique est doublée d'une action irritante (45).

5°/ - La néosynéphrine : elle possède des actions bronchodilatatrice et tonivasculaire périphérique, permettant d'améliorer la défaillance circulatoire pulmonaire de ces malades.

6°/ - L'Aleudrine : en plus des propriétés de la néosynéfrine elle permet la formation au niveau de la muqueuse bronchique, la formation de cellules à cils vibratils au dépend des cellules à mucus (45).

Réalisation des aérosols :

- Matériel :

- Une tente dont la matière doit être inattaquable par la N. Acetyl-cystéïne. Elle doit être assez grande et souple pour permettre de border la couche de l'enfant empêchant toute fuite ;

- L'appareil à aérosol est composé par un nébuliseur inattaquable par la N. Acetyl-cystéïne, recevant du gaz sous pression. Sa capacité doit atteindre 500 ml.;

- Le gaz utilisé et l'air comprimé (l'oxygène à forte concentration sous tente irrite la muqueuse bronchique et peut entraîner un hypercapnie chez ces insuffisants respiratoires chroniques) fourni par un compresseur soit à débit unique ou pouvant alimenter deux tentes. L'air est conduit du compresseur au nébuliseur par un tuyau inattaquable par la N. Acetyl-cystéïne.

Il est un inconvénient pour cet appareillage : le compresseur chauffe au bout d'un certain temps.

Le traitement proprement dit :

Il faut exiger des appareils robustes silencieux, ayant un débit suffisant, au moins 20 litres d'air par minute ne chauffant pas au bout d'un usage et produisant des micelles de 0,5 à 3 microns. Les micelles d'un diamètre de plus de 30 microns sont arrêtées au niveau de la trachée ; entre 30 à 10 microns, elles ne dépassent pas les bronches lobaires ; les micelles inférieures à 0,5 microns sont expulsées du fait de leur poids molléculaire trop bas au cours des mouvements respiratoires. Seules les micelles dont la taille varie de 0,5 à 3 microns pénétrent dans une proportion notable jusqu'aux espaces alvéolaires (45).

Si l'aérosolisation se fait sous tente, la dilution recommandée est de 20 % pour entretenir dans la tente une atmosphère humide durant l'opération. Cette forme d'administration demande un volume de solution pouvant atteindre 300 ml par période de traitement (90).

A cette solution de N. Acetyl-cysteïne on peut ajouter à titre systématique 100 mg environ de néomycine, soit 0,5 ml (109).

Le centre spécialisé Renée SABRAN à GIENS utilise le schéma thérapeutique suivant (109).

- Aérosols discontinus :

Ils sont au nombre de trois séances d'une durée de 10 à 15 minutes chacune selon l'âge et relativement éloignées les unes des autres.

- la première à 5 heures au matin
- La deuxième à midi
- La troisième à 20 heures.

Chaque aérosol est composé de 2ml de N. Acétyl-cysteïne en solution dans 10 ml d'eau distillée.

- Aérosols continus :

Ils sont au nombre de deux séances nocturnes d'une durée de 3 heures 1/2 :

- De 20 h 20 à 24 heures
- De 0 h 30 à 4 heures.

Les séances nocturnes permettent à l'enfant d'avoir une activité normale durant la journée. Deux solutions dont le volume est de 30 à 40 ml pour chaque enfant peuvent être nébulisées :

Soit : Chlorure de sodium : 10 gr
Propylène glycol : 100 ml
Eau distillée : 1.000 ml

Cette solution a été préconisée par DI SANT'AGNESE et DENTON dans les cas graves (38) :

Soit : Chlorure de sodium : 10 gr
Propylène glycol : 100 gr
Néosynéphrine : 1 ampoule
Alendrine : 5 gouttes
Eau distillée : 1.000 ml

Il faut régler le débit d'air nécessaire pour obtenir un brouillard épais.

Pour HENNEQUET, l'usage de la N. Acetyl-cystéïne a été bénéfique pour bon nombre de malades atteints de Mucoviscidose (66).

Sept malades atteints de Mucoviscidose ont fait de très grands progrès lorsque la N. Acetyl-cysteïne a été ajoutée aux solutions de N. acl, propylène glycol (136).

4°/ - Evacuation du mucus :

La fluidificatin du mucus anormal commande son évacuation ; cette évacuation peut être obtenue par divers procédés :

La toux représente le moyen naturel et physiologique de l'évacuation des sécrétions bronchiques ; par conséquent, toutes manoeuvres artificielles pour la supprimer doit être interdite. Encore faut-il discipliner cette toux en pratiquant des séances de toux répétées dans la journée. Cette rationalisation de la toux, on s'en doute, n'est pas toujours possible chez les petits enfants (47).

La percussion thoracique ou clapping : elle consiste à percuter la surface du thorax par de petites tapes ; il y a création de vibrations dans toutes les positions, ce qui donne un décollement des secrétions ; l'enfant doit être encouragé à expectorer le plus possible.

Le drainage postural : il permet de faire tomber grâce à la pesanteur les secrétions des petites bronches vers les grosses bronches puis vers la trachée où elles sont évacuées.

La percussion thoracique et le drainage postural ne sont que deux temps de l'opération : expectoration assistée. Cette expectoration assistée constitue une phase très importante dans le traitement de la Mucoviscidose. Il est évident que la position du malade est très importante d'autant que chaque lobe pulmonaire, chaque segment lobaire est traité séparément. Il s'ensuit que le kinésithérapeute doit avoir des connaissances précises de la topographie pulmonaire (47). A ce titre, signalons que FEIGELSON a publié en 1965 une présentation détaillée de techniques de drainages posturaux (47).

Il existe par ailleurs un autre moyen de lutte contre l'obstruction bronchique : la bronchoaspiration qui provoque un désencombrement indiscutable, mais ne peut-être renouvellée trop souvent (109).

En effet, ce moyen exige un personnel et un matériel spécialisés.

LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES.

Si les troubles digestifs rencontrés dans la Mucoviscidose sont moins dramatiques que les troubles pulmonaires, ils ne demandent certainement pas moins de soins et d'attention. Nous tenons à préciser une fois de plus que cette thérapeutique est palliative et qu'en fait on essaye de corriger l'insuffisance pancréatique et d'apporter au malade des calories nécessaires pour assurer une croissance pondérale et staturale satisfaisantes.

Cette correction des troubles digestifs comprend donc :

- la lutte contre l'insuffisance pancréatique ; c'est le but de l'opothérapie pancréatique ;
- la diététique.

1) L'opothérapie pancréatique :

Les produits :

Le cotazim-endo : il est très utilisé en France, il est riche en lipase et contient de la trypsine, de l'amylase et de la cellulose ; une dose journalière de 6 comprimés assure la digestion de 50 gr de graisse, 100 gr de proteïne, 250 gr d'amidon et 480 mg de cellulose (109).

La Viokase (Viobin) : C'est un produit américain commercialisé en France et en Algérie. Il est obtenu à partir de la dessication du pancréas de porc sans aucune action de solvant quelconque. Il contient tous les enzymes pancréatiques : trypsine, amylase, lipase, peptidase, elastase, estérase, collagénase, ribonucléase. Elle peut être conservée pendant longtemps. Son action se fait dans le duodénum.

HAINES a montré que chez les enfants atteints de Mucoviscidose, la viokase améliore nettement l'absorption de la trioleïne traduite par une augmentation de la radio activité du sang et une diminution de la radio-activité foecale (60).

Présentation :

La viokase est présentée soit :
- en tablette dosée à 300 mg
- en poudre dont une cuillere à café équivaut à 1.500 mg de produits actifs

Posologie :

- Chez le nourrisson : 1/2 cuillere à café 3 fois par jour dans une bouillie ou un peu de lait en dehors ou avec les repas ;
- l'enfant : 3 à 4 tablettes au début ou à la fin de chaque repas. La dose journalière est de 1,5 à 4 gr. Il existe évidemment d'autres extraits pancréatiques dont nous ne parlerons pas ;
- la plupart des auteurs recommandent l'emploi systématique de l'opothérapie thérapeutique (69 - 45 - 53). Cependant au centre spécialisé Renée SABRAN à GIENS, en l'absence de troubles digestifs, elle n'est employée que s'il existe une hypotrophie majeure (109).

Il n'y a pas de posologie standard (52) ; administrés à forte dose les extraits pancréatiques sont mal tolérés et les coliques sont fréquentes (69). Il a d'ailleurs été établi par JORDAN que les petites doses d'extraits pancréatiques réparties dans la journée à une heure d'intervalle améliorent beaucoup plus les troubles digestifs qu'une dose totale répartie à trois moments de la journée (77).

FEIGELSON pour juger de l'action des extraits pancréatiques, s'est basé sur l'aspect et le volume des selles (45). Il préconise d'autre part un autre critère d'efficacité : il donne des doses progressives d'extraits pancréatiques jusqu'à ce que le malade soit constipé ; puis, il diminue progressivement ; une fois que cette constipation disparait la dose utile est atteinte (46).

En général, les résultats de l'opothérapie pancréatique sont satisfaisants. Il reste cependant des cas où cette thérapeutique substitutive ne jugule pas tout à fait les troubles digestifs. Cette constation milite en faveur d'un trouble de l'absorption intestinale sur lequel ont insisté RELMTSMA et DI SANT'AGNLSL (123)

2) Le régime :

La nutrition doit permettre à l'enfant une croissance pondérale et staturale correcte qu'on appréciera par des pesées régulières et la surveillance de l'appétit. Il faut apporter 200 à 250 calories par kg poids et par jour chez le nourrisson et 125 à 200 calories par kg poids et par jour chez l'enfant (90).

- Les lipides :

Chez le nourrisson on donne du babeurre exclusivement pendant 2 à 3 jours, puis un lait relativement pauvre en graisse (un lait sec à demi-écrémé aux doses correspondant à son âge. Les légumes, les farines et la viande doivent être introduites progressivement (109).

Chez l'enfant si les selles sont très abondantes et molles il faut restreindre l'apport lipidique.

- Les glucïdes :

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée étant en général normales, il y a lieu de donner un régime normal.

- Les protides :

La trypsine est notoirement déficitaire ou absente. Cependant contrairement à l'opinion émis par FLEISHER (49 - 50), qui pense qu'il y a un défaut d'assimilation des protides responsable en partie des formes oedémateuses de la maladie, HAINES utilisant les albumines marquées à l'iode (66) dans 6 cas de Mucoviscidose, montre que l'absorption des protéïnes est sensiblement normale (60).

Cependant, les enfants sont souvent très hypotrophiques et de surcroit, il est indiscutable que la malabsorption rend notoirement insuffisante cette ration proteïque, déjà précaire en Algérie. C'est pourquoi, un régime hyperprotidique doit être institué :

- soit sous forme alimentaire en augmentant la ration de viande, oeufs et fromages ;

- soit en ajoutant au repas et aux biberons une ration de protides adaptée : à ce titre, on peut utiliser des hydrolisats de caseïne à la dose de 2 à 3 g par kg poids et par jour.

Le centre de GILNS utilise l'hyperprotidine (121) Guigoz qui est un extrait sec, désodé, des proteïnes du lait à la dose de :

- 1 à 2 cuiller à café par jour chez le nourrisson
- 1 à 2 cuiller à soupe par jour chez l'enfant.

En Algérie, les doses peuvent être augmentées :

- 3 cuillères à café par jour chez le nourrisson
- 3 cuillères à soupe par jour chez l'enfant.

- Les vitamines :

Il s'agit évidemment de vitamines liposolubles :

- Vitamine A et D : le double de la dose normale par jour (90)
- Vitamine E (1 à 5 mg/kg poids et par jour) (109)
- Complexe B, surtout si l'enfant est soumis aux antibiotiques

Enfin, si l'enfant doit subir une intervention chirurgicale, il faut administrer de la vitamine K.

Comme le centre spécialisé de GILNS, on peut utiliser de l'hydrosol polyvitaminé à raison de 40 à 100 gouttes selon l'âge.

- Les autres composantes du régime :

- Le calcium :

En raison de la malabsorption du calcium au cours de la Mucoviscidose, il faut donner 500 mg par 24 heures (69 - 109).

- Le fer :

Les travaux de SLPHTON SMITH attestent la résorption du fer radiomarqué administré sous forme de 59 fe-hémoglobine. Chez 15 enfants atteints de Mucoviscidose, cette résorption a été plus faible chez les malades traités par les extraits pancréatiques que les malades ne les ayant pas reçus (131). Il faut donc administrer une dose quotidienne s'il y a un déficit en fer.

- le sel :

La surveillance des pertes salines anormales s'impose chez tous ces malades surtout par temps chaud.

A GILNS, ces pertes sont prévenues par l'adjonction systématique de sel et d'eau dans l'alimentation à la dose de 1 à 2 gr par jour la première année, 2 à 3 gr par jour la deuxième et la troisième année enfin 3 à 4 gr par jour à 4 ans.

En cas de collapsus cardio-vasculaire pouvant être mortel, il faut recourir à la perfusion au rythme de 10 ml de sérum physiologique par kg poids pendant les 15 premières minutes, ensuite ralentir la perfusion ; l'apport hydrique ne doit pas dépasser 10 % du poids corporel en 24 heures (33).

- LE PROBLEME SOCIO-PSYCHOLOGIQUE -

Il n'existe pas de centres spécialisés dans le traitement de la Mucoviscidose en Algérie. En France, il y en a deux :

- Un centre à l'hôpital des enfants malades à Paris
- Et le centre Renée SABRIAN à GILNS

Le traitement de la maladie est astreignant et l'aseptie rigoureuse qui doit entourer tous ces petits malades pose un véritable problème. Doit-on traiter ces malades dans les centres spécialisés ou à domicile ?

Il est évident que certains cas gravissimes doivent être acheminés vers les centres spécialisés où l'avantage sur le plan technique est indiscutable. Cependant, si ces centres spécialisés résolvent certains problèmes, ils en font surgir malheureusement d'autres ; en effet, l'évolution de la maladie est caractérisée par sa chronicité et de longues séparations répétées peuvent créer chez l'enfant notamment des désordres psychologiques et affectifs dont le médecin est obligé de tenir compte.

FEIGELSON a établi trois conditions de traitement à domicile :

- si les parents peuvent suivre les prescriptions socialement et psychologiquement ;
- si une kinésithérapeute respiratoire est disponible ;
- si le pédiatre possède des connaissances en matière de Mucoviscidose et peut dépister les poussées pulmonaires à leur début alors les malades peuvent être traités efficacement à domicile.

Si ces trois conditions ne sont pas remplies, alors le Centre spécialisé est préférable.

- P R O N O S T I C -

Nous avons écrit au début de ce travail que le pronostic de la maladie était tempéré d'un certain optimisme à l'exception de l'ileus méconial qui est une forme d'occlusion néonatale au pronostic le plus sombre.

En effet, BIENAYME compte 15 décès sur 18 cas (12) et HOLSCLAW rapporte 58 % de décès (73).

LAURENCE rapporte 17 cas d'ileus méconial en 15 ans et sur l'ensemble de ces observations, il compte 15 décès (88)

Les résultats sont éminement meilleurs dans les formes communes de la maladie ; en effet, sur plus de 700 malades hospitalisés DI SANT'AGNESE établit une mortalité générale de 50 % ; un peu plus de 100 cas ont vécu plus de 10 ans ; le plus agé d'entre eux avait 27 ans (34). MAC INTOSH rapporte 23 observations de malades ayant dépassé 10 ans (99) et met l'accent sur la possibilité de survie prolongée. MAUDE et ses collaborateurs ont rapporté un cas de Mucosviscidose notamment "les formes prolongées de la Mucoviscidose sont certainement moins rares qu'on ne le croit" (101) et DIDIER ajoute "alors que vers 1950 l'age moyen des malades était de 2 ans, actuellement 60 % d'entre eux atteignent ou dépassent 5 ans"; on fait état d'observations concernant les sujets de 17 ans ; enfin, on cite les premiers cas d'enfants nés d'une mère atteinte de Mucoviscidose (30) !

Nous avons déjà signalé que les observations que nous rapportons correspondent en majorité à des formes mineures de la maladie. Cependant 4 de nos malades sont décédés (Observations n° 11, 13, 14, 15). Deux l'ont été à la suite d'une surinfection pulmonaire grave qui avait entraîné une défaillance cardiaque irréversible (observations n° 11, 13). Les deux autres sont décédés dans un tableau de dénutrition et déshydratation sévère (observations n° 14, 15).

Le reste de nos malades sont dans un état d'équilibre précaire à l'exception de 2 chez qui nous avons eu une évolution favorable.(observations n° 2, 5). Le premier (observation n° 2) revu en mars 1966 ne tousse plus et n'a présenté qu'un épisode diarrhéique depuis sa sortie ; la prise de poids s'est amorcée normalement ; cependant, sa croissance en taille est lente.

Le deuxième (observation n° 5) à sa sortie le 20/10/64 ne toussait plus et n'avait plus de diarrhée, de plus il a grandi de 3 cm et a grossi de près de 2 kgs en 5 mois.

Si cette évolution a été en général défavorable, ceci est dûe au fait que la majorité de nos malades sont venus consulter à un stade assez avancé de la maladie.

En définitif , le diagnostic de Mucoviscidose jusqu'à ces dernières années se faisait pratiquement dans les premiers mois de la vie ; comme on le constate actuellement les publications font état des découvertes de la maladie à l'adolescence et c'est ce qui confère en fin de compte au traitement toute sa valeur.

Les résultats favorables restent cependant modestes, ce ne peut être que la meilleure connaissance de la Mucoviscidose qui permettra au praticien de multiplier les observations de la maladie, seul moyen d'espérer éclaircir un jour les inconnues de son étiopathogénie et de traiter efficacement la maladie et ses complications.

- CONCLUSION GENERALE -

La mucoviscidose est une maladie générale héréditaire et familiale.

C'est une maladie relativement fréquente et une maladie grave. Depuis les premières observations jusqu'à nos jours les progrès sont certainement très sensibles tant dans le domaine clinique génétique que diagnostic.

Les progrès en matière de physiopathologique ont permis l'unification des cas en apparence différents tels que l'iléus méconial, certains syndromes coeliaques, certaines bronchopneumopathies et ccertains états de dénutrition avec oedèmes et hypoprotidémie (100).

L'étude génétique se heurte à l'absence de moyens cliniques ou biologiques permettants le dépistage hétérozygotes dans la population générale.

Cliniquement, l'hyperviscosité du mucus anormal explique sinon en totalité du moins en partie la symptomatologie digestive et pulmonaire.

Les manifestations digestives manquent très rarement ; elles ne représentant pas en principe un signe de gravité.

L'atteinte bronchopulmonaire, par sa chronicité, et le risque d'atteinte cardiaque apportent très certainement une note péjorative à la maladie.

Son diagnostic a été largement facilité par le test de la sueur, lequel sans être spécifique permet néanmoins de poser le diagnostic dans la majorité des cas. On peut affirmer qu'il représente actuellement le meilleur procédé de diagnostic.

Il reste que les recherches immunologiques, biochimiques doivent aboutir à caractériser le ou les anomalies de ce mucus anormal et à déterminer le mécanisme exact de l'étiopathogénie.

La thérapeutique est somme toute décevante en ce sens qu'elle est astreignante tout en n'étant que substitutive et les résultats obtenus ne sont que le reflet de ces lacunes.

En l'état actuel des choses, il est souhaitable de faire un diagnostic précoce pour éviter les infections broncho-pulmonaires auxquelles les jeunes malades payent un lourd tribu. Il n'en reste pas moins que de nombreuses publications faisant état de cas de Mucoviscidose découverte à l'age de 17 ans et 20 ans représentent un encouragement indiscutable en ce qui concerne le devenir de la maladie. Enfin et avant tout le seul fait que des petits malades puissent atteindre l'adolescence donne au traitement toute sa valeur et commande le dépistage systématique de la Mucoviscidose.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

NOMS ET PRENOMS	SEXE	AGE	FORMES CLINIQUES DU DEBUT	SEMEIOLOGIE	GROUPE SANGUIN	TEST DE LA SUEUR		EVOLUTION
						SUDO-TEST	CHLORE	
Observation n° 1 Ben: Mustapha 6,3 Kg - 77 cm	M	4 ans	Diarrhée chronique + retard staturo pondéral	Espace clair rétro-sternal. Accentuation de la trame. Mal digestion			110 Meq	en cours
Observation n° 2 Ben: Abdelkrim 7,2 Kg - 71 cm	M	10 mois	Diarrhée chronique	Infiltration pulmonaire bilatérale: Espace clair rétro sternal sclérose périportale cirrhose	AB +	+	171 Meq	en cours
Observation n° 3 H.A. Zoubir 9 Kg - 96 cm	M	5 ans 1/2	Bronchites à répétition. Retard staturo pondéral :Diarrhée chronique	Espace clair rétro sternal-mal digestion. Lamblias.			110 Meq	en cours
Observation n° 4 M. Fatima 19,6 Kg - 116 Cm	F	6 ans	Diarrhée chronique avec polyurie polydipsie	Emphysème mal digestion	+		91 Meq	en cours
Observation n° 5 L. Raffik 8,9 Kg - 81 cm	M	3 ans	Diarrhée chronique avec retard staturo pondéral	Emphysème		+++	103 Meq	en cours
Observation n° 6 B. Nacéra 33,9 Kg - 150 cm	F	12 ans	Syndrome douloureux abdominal, suspicion d'ulcus	Ulcère duodénal			77 Meq	en cours

Observation n° 7 C. Djamel 9,850 Kg - 70 cm	M	2 ans	Antécédents diarrhétiques. Oedèmes de carence. Retard staturo pondéral	Accentuation de la trame bronchovasculaire. Hypoprotidémie ++	B +	++	96 Meq consanguin	En cours
Observation n° 8 R. Abderrahmane 11,9 Kg - 90 Cm	M	6 ans	Diarrhée chronique avec retard staturo pondéral ++	Intumescence hilaire bilatérale Condensation hilaire bilatérale	AB +	++	296 Meq	En cours
Observation n° 9 D. Mohamed 8,8 Kg - 80 cm	M	3 ans	Diarrhée chronique et retard staturo pondéral. Oedème de carence	Atelectasie sommet droit - hypoprotidémie. Mal digestion.	B +	++	177 Meq	En cours
Observation n°10 K. Zoubir 26 Kg - 126 cm	M	11 ans	Dilatation des bronches. Diarrhée chronique, retard staturo pondéral	Espace clair D.D.B. Emphysème. Mal digestion. Lamblias	O +		92 Meq	En cours
Observation n°11 B. Anissa 10 Kg - 100 Cm	F	4 ans	Bronchopneumonie iterrative. Retard staturo pondéral	Foyers BP disséminés. Trainées hylophréniques.	A +		100 Meq	Décédée
Observation n°12 S. Fatiha 5,5 Kg - 66 cm	F	19 mois	Diarrhée chronique avec retard staturo pondéral	Accentuation de la trame, mal digestion. Lamblias.			82 Meq	En cours
Observation n°13 D. Moussa 3,250 kg -	M	6 mois	Météorisme abdominal +++. Diarrhée chronique. avec déshydratation. Retard staturo pondéral.	Niveau liquide + météorisme	O +		86 Meq	Décédé
Observation n°14 S. Rachid 6,500 Kg	M	1 an	Diarrhée profuse avec déshydratation. Retard staturo pondéral.	Mal digestion	A +	++	74 Meq	Décédé

Observation n° 15 A. Mohamed 7,450 Kg	M	10 mois	Pneumonie aigue dyspneïsante. Déshydratation + léger retard pondéral	Espace clair retro-sternal Mal digestion	A +		74 Meq	Décédé
Observation n° 16 M. Hakim 5,9 Kg - 70 cm	M	18 mois	Diarrhée chronique + retard staturo pondéral	Mal digestion	A +		72 Meq	En cours
Observation n° 17 B.S. Ahmed	M	6 mois	Bronchite + retard staturo pondéral	Condensation hilaire bilatérale			96 Meq	En cours

B I B L I O G R A P H I E

1.- ANDERSEN (D.H.) :
- Cystic fibrosis of the Pancreas and its relation to celiac disease
Amer. J. Dis. Child. 344/56/1938.

2°- ANDERSEN (D.H.)
- Cystic fobrosis vitamin A déficiency and bronchectasis
J. Pediat. 763/15/1939.

3°- ANDERSEN (D.H.) - HODGES (R.G.)
- Celiac syndrom ; genetic of cystic fibrosis of the Pancreas with a consideration of etiology
Am. J. Dis. Child. 62/72/1946.

4°- ANDERSON (C.M.) - FREEMAN (M.) :
- "Sweat test" résults in normal persons of different ages compared with families with cystic fibrosis of the pancreas
Arch. Dis. Child. 581/587/35/1960.

5°- ANDREWS (B.F.) - BRUTON (O.C.) et KNOBLOCK (E.C.) :
- Sweat chloride considerations in children with allergy and with cystic fibrosis of the pancreas
Pediatries 204/29/19/1962.

6°- BARBERO (G.J.) et SIBINGA (M.S.) :
- Studies in the physiology of sweating in cystic fibrosis
Pediatries 912/920/27/1961.

7°- BAUMANN (T.) :
- Die Mucoviscidosis alz rezessives ud irregular dominantes erbleiden.
Helv. Paed. Acta. Suppl. VIII ad Vol 13 fasc. 4 1958.

8°- BENALLEGUE (A.) DUBOIS (M.) GRANDAUD (J.P.) et coll. :
- Communication à la société de Médecine d'Alger Séance du 10 juin 1967.

9°- BENALLEGUE (A.) DUBOIS (M.) et coll. :
- A propos de 9 cas de mucoviscidose chez l'enfant algérien.
Journal de Médecine du Maroc n° 2 décembre 1965.
Communication société médecine d'Alger, Constantine - Novembre 1964.

10.- BERBARD (R.) COIGNET (J.) MARIANI (R.) DAMOIS (F.) :
- Les formes à prédominance respiratoires de la mucoviscidose (A propos de 8 observations).
Arch. franç. de Pédiat. tome XXII - avril 1965.

11.- BERNHEIN (P.) - MONNET (M.) JEUNE et coll.
- La maladie fibrokystique des parenchymes glandulaires.
Pédiatrie n° 1 1961.

12.- BIENAYME (J.) :
- L'iléus méconial
Le Pédiatre Parisien 89/11/1965.

13.- BIZZERTE (G.) HAVEZ (A.) VOISIN (C.) ROUSSEL (P.) :
Eléments biochomiques de structure du mucus bronchique normal et pathologique
Médecine et Hygiène 577/690/1965.

14.- BLACKFAN (K.D.) MAY (C.D.) :
- Inspissation of secretion dilatation of the ducts and aciniatrophy and fibrosis of the pancreas in enfants.
J. Pédiat. 627/13/1938.

15.- BODIAN (M.) :
- Fibrocystic disease of the pancreas
London W. Heinemann 1952.

16.- BODIAN (M.) :
- Fibrocystic disease of the pancreas : a congenital disorder of mucus production mucosis.
London W. Heinemann 1953.

17.- BOHN (H.) KOCH (E.) LAPP (H.) et coll. :
- Die erwachsenen mucoviscidosis
Dtsh. Med. Wschr 988/87/1962.

18.- BOSTICK (W.L.) et KINNHART (J.F.) :
- Pathologie lesions in cystic fibrosis of the pancreas.
Journ. of Pediat. T. 37 p. 469/77/1950.

19.- BOYLE (P.H.) :
- Low birth weight in fibrocystic disease of the pancreas.
Pediatrics 778/16/1955.

20.- BRETON (A.) PONTE (C.) TRAISNEL (M.) GAUDIER (B.) :
- Les formes respiratoires de la mucoviscidose : étude critique du test à la sueur.
Pediatrie tome XXI n° 8 1961.

21.- BRUCE (G.M.) DENNING (C.R.) :
- Optic in chloramphenicol treated patients with cystic fibrosis.
J. Pedit. 878/63/1963.

22.- CAUSSADE (D.) - NELMAN (N.) :
- Nouvelle contribution à l'étude de la fibrose pancréatique de l'enfant.
Arch. Franç. Pediat. N° 7 1951.

23.- CATHALA (J.) :
- Données récentes sur la fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose.
Extrait de la conférence, Hôpital des enfants malades - PARIS 1966.

24.- CHARLES (R.N.) - KELLLY (M.L.) :
- Occurence of diabetes mellitus in families of patients with cystic fibrosis of the pancreas.
J. Chron. Dis. 381/14/1961.

25.- COLIN (J.) et POLONOWSKI (C.) :
- Explorations biologiques en Pédiatrie
1 vol. l'expansion Edit. Paris 1963.

26.- CONSOLAZIO (C.F.) - NELSON (R.A.) MATOUSH (L.O.) et coll. :
- Excretion of sodium potassium, magnesium and iron in human sweat and the ralation of each to balance and requirements Nutrition 407/79/1963 - Semaine des Hôp. Paris 421/40.

27.- CRAIG (J.M.) HADDAD (H.) SCHWACHMAN (H.) :
- The pathology of the livrer in cystic fibrosis of the pancreas.
Am. J. Dis Child. 66/93/1957.

28.- DENTON (R.) :
- Bronchial obstruction in cystic fibrosis : Rheological factors - Pediatrics 611/25/1960.

29.- DESPONS (J.) :
- Que penser de la mucoviscidose dans la polypose nasale de l'enfant - Arch. fr. de Pediat. Novembre 1965 -,n° 9.

30 - DIDIER (R.) :
- Notions pratiques sur la mucoviscidose
Gazette médicale de France du 25 janvier 1966.
Tome 75 page 279.

31.- DI SANT'AGNESE (P.A.) :
- Cystic fibrosis of the pancreas
J.A.M.A. 2065/172/1960.

32.- DI SANT'AGNESE (P.A.)
- Studies of sweat in fibrocystic disease of the pancreas
Eighteenth Ross Pediatric. Res. Conférence
Colombus 1956.

33.- DI SANT'AGNESE (P.A. VIDAURETTA (A.M.) :
- Salt restriction and salt load in cystic fibrosis of the pancreas -
Amer. J. Dis. Child. 98/445/1959.

34.- DI SANT'AGNESE (P.A.) :
- Recent observations in pathogenesis of cystic fibrosis of the pancreas -
Pediatrics 1959/23/313.

35.- DI SANT'AGNESE (P.A.)et BLANC (W.A.) :
- A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fobrosis of the pancreas; Recognition through signs of portal hypertension
Pediatrics 18/387/1956.

36.- DI SANT'AGNESE (P.A.)
- Cirrhosis of the liver with portal hypertension in cystic fibrosis of the pancreas.
Bull. N. Y. Acad. Med. 1955/31/406.

37.- DI SANT'AGNESE (P.A.) :
- Fibrocystic disease of the pancreas with normal or partial pancreatic function ; current views on pathogenesis and diagnosis.
Pediatrics (683/15/1955)

38.- DI SANT'AGNESE (P.A.) :
- The pulmonorynianifestations of fibrocystic disease of the pancreas.
Dis. Chest. 654/27/1955.

39.- DI SANT'AGNESE (P.A.) DARLING (R.C.) ANDERSEN (D.H.) :
- Electrolyte abonormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas.
Amer J. Med. Sci. 225/67/1953.

40.- DI SANT'AGNESE (P.A.) - DARLING (R.C.) :
- Sweat electrolyte distivibances associated with chilhood pancreatic disease.
Amer J. Med. 1953/15/177

41.- DI SANT'AGNESE (P.A. et JONES (W.O.) :
- The celiac syndrome (malabsorption) in pediatrics J.A.M.A. 1962/180/308.

42.- DI SANT'AGNESE :
- Exocrine glands dysfunction in cystic fibrosis of the pancreas.
Acta Pediat 1957/46/51

43.- FANCONI (G.) HEITHIGER (E.) et KHOULIE (C.) :
- Das cocliaksyndrom bei angeborener Zysticher Pankreas fibrimatose und bronchiektasein Wein Med Wshr, 1936/86/753.

44.- FARBER (S.) :
-Pancreatie function and disease inerly life V. Pathologic Changes associated with pancreatic insufficiency insufficiency in early life.
Arch. Path. 1944/37/238.

45.- FEIGELSON :
- Technique du traitement au long cours de la mucoviscidose. A propos de 15 malades soignés à domicile.
Arch. Dr de Pediatrie - Tome XXIII n° 3 - [illegible]
1966 Mars.

46.- FEIGELSON (J.) HARDY (J.) FRANCOIS (J.) :
- Formes cliniques et traitement de la mucoviscidose. Conditions de survies - Clinique 1963/58/345.

47.- FEIGELSON (J.) MANAHA (E.) :
- La toilette bronchique dans la mucoviscidose. Le Pédiatre Parisien - 1965/II/53

48.- FISHER (C.D.) :
- Intestinal obstruction as a late complication of fibrocystic disease of the pancreas (mucosis); Arch. Dis. Child. - 1954/29/262.

49.- FLEISHER (D.S.) :
- Digeorge (A.M.) Auerbach (Y.H.) HUANG (N.N.) Barness (L.A)Proteïn metabolisme incystic fibrosis of the pancréas
J. Pédiat. - 1964/64/349.

50.- FLEISHER (D.S.) - DIGEORGE (A.M.) BARNESS (L.A.) CORNFIELD (D.) :
- Hypaproteïnemia and oedema in enfants with cistic fibrosis of the pancreas - [illegible]
J. Pédiat. 1964/64/341.

51.- GALLET (I.P.) et LOLSTRADET :
- Physiopathologie et diagnostic biologique de la mucoviscidose (Revue du patricien - ler octobre 1967).

52.- GIBSON (L.E.) - COOKE (R.E.) :
- A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas, utilizing pilocarpine by iontophoresis
Pediatrics 1959/23/545.

53.- GILLY (R.) - CHEVALLIER (G.) :
- Traitement des mucoviscidoses au centre de Giens Bilan des trois années d'activités.
Arch. Fr. Pedit. Mars 66 n° 3

54.- GILLY (R.) HERMIER (M.) RAVEAU (J.) :
- Etude clinique de la mucoviscidose de l'enfant
Revue du Praticien ler octobre 1967.

55.- GILLY (R.) HERMIER (H.) et RAVEAU (J.) :
- Le diagnostic de la mucoviscidose de l'enfant
Revue du Praticien ler Octobre 1967.

56.- GLUCK (L.) :
- A patch test for chloride sweat as a simple screeming method for detecting cystic fibrosis of the pancreas
Pediatrics 1959/23/731.

57.- GOLDBLOOM (R.B.) et SELKELJ (P.) :
- Cystic fibrosis of the pancreas : diagnosis by application of a sodium electrode to the skim
New Engl. J. Méd. 1963/269/13/1349

58.- GOODMAN (H.O.) - REEDS (S.C.) :
- Neredity of fibrosis of the pancreas, possible mutation rate of the genre -
Am. J. Hunt. Genel. 1952/4/59.

59.- HAART (W.) et NAIME (M.J.) :
- A screeming test for cystic fibrosis of the pancreas using analysis of salivia
Pediatrics 1957/19/372.

60.- HAINES (M.D.) HIGHTOWER (N.C.) et Coll :
- Pancreatic remplacement therapy in fibrocystic disease.
J. Amer. Med. 180/1000/1962.

61.- HARPER (M.) :
- Congenital steatorrhea due to pancreatic defect arch. dis. Child. 1938/13/45.

62.- HENDERSON (W.) :
- Fibrocystic disease of the pancreas with hypoproteïnemia oedema in early infancy.
Proc. Roy. soc. Med. 1955/48/1107.

63.- HENNEQUET (A.) GIRAULT (M.) MARIE (J.) :
- Le test à la sueur par injection intradermique d'un para sympathicomimetique de sybthèse (méthode d'Alvin. M. Mauer et Clark. D. West).
Annales de Pediat. (Sem. Hôp) 1958/34/883/p. 163.

64.- HENNEQUET (A.) GIRAULT (M.) MARIE (J.) :
- Contribution à l'étude du test à la sueur par une méthode utilisant l'analyse d'une sueur globale.
Sem. des hôpit. Paris 1957/33/3310.

65.- HENNEQUET (A.) GIRAULT (M.) MARIE (J.) :
- Mucoviscidose - Concours Médical 1963/85/7157.

66.- HENNEQUET (A.) :
- L'utilisation de la N. acetyl cysteïne dans le traitement de la mucoviscidose.
Le Pédiatre Parisien - 1965/II/65.

67.- HENNEQUET (A.) :
- Le test à la sueur -
Le Pédiatre Parisien - 1965/II/33.

68.- HENNEQUET (A.) :
- La Mucoviscidose
E. M. C. Pediat II 4060 p.10

69.- HERBAUT (M.) MELINE (J.) HAMVAS (L.G.) :
- La Mucoviscidose - 1966

70.- HERMIER (M.) GILLY (R.) et CHEVALLIER (G.) :
- Pronostic et perspective d'avenir de la mucoviscidose du nourrisson et de l'enfant
Revue du Praticien - 1er octobre 1967.

71.- HERMIER (M.) GILLY (R.) CHEVALLIER (G.) :
- traitement de la mucoviscidose du nourrison et du jeune enfant.
Revue du praticien 1er octobre 1967.

72.- HEUSDEN (A.) :
- La mucoviscidose
Rev. Méd. Liège - 1965/20/5/.

73.- HOLSCLAW ET COLL :
- Meconium ileus : 20 years neview of 109 cases Amers. Dis. Child. J. - 2/109/1965.

74.- HSIA (D.Y.) et GELLIS (S.S.) :
- Portal hypertension in enfants and children Amer Dischild J - 1965/90/290.

75.- ISRAEL (L.), CHIMENLS (H.) DEBRIS (M.) :
- Incidence et rôle étiologique de la mucoviscidose dans le diabète de l'adulte. Presse médicale 1961/69/176/177

76.- JAMES (D.G.) :
- Fibrocystic of the pancreas, bilatéral bronchectasis, cirthosis of liver. Proc. roy. soc. méd. 1950/43/87.

77.- JORDAN (P.) GROSSMAN (M.J.) :
- Effect of dosage schedule on efficacity of substitution therapy in pancreatic insuffisiency Gastroeuterology - 1959/36/447.

78.- KARLIS (A.J.) TARNOKY (A.L.)
- Mucoviscidosis and chronic lun disease Proc. roy. soc. med. Nov. 1961/54/984

79.- KESSLER (W.R.) et ANDERSEN (D.H.) :
- Heaf prostration in fibrocystic disease of the pancreas an other conditions Pediatrics, 1951/6/648.

80.- KNIGHTS (E.M.) BRUSH (J.S.) et SCHROEDER (J.) :
- Simplified sereeming test for cystic fibrosis or the pancreas J.A.M.A. 1959/169/1279.

81.- KOCH (E.) et BOHN (H.) :
- The mucovis cid ss : cystic fibrosis in heterozigous carriers and their discovery by the aldosterone test X congres international de Pediatrie - Lisbone 1962.

82.- KOCH (E.) :
- Hereditary, adult mucoviscidosis and its ralation ship to ulcer peptie ulcer, Germe med Mth 1960/5/40/.

83.- KOCH (L.) LEBMANN (W.) RICK (W) et GUNIBEL (W) :
- Mucoviscidosis symptome bein diabetes mellitris
Dtsch. me. Wschr. - 1961/86/1433.

84.- KRAMM L. CRABE MM. SIRKEN and BROWN :
- A cystic fibrosis Pilot survey in theree New Engand states
Amer J. publ. HLtPa 2041/2057/52/1962.

85.- LAMY (M.) ROYER (P.) FREZAL (J.) :
- Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant
Masson Editeurs 1959.

86.- LA FOURCADE (J.) :
- Mucoviscidose Etude gnétique
Revue du praticien ; 1er octobre 1967.

87.- LARBAOUI (D.) ZIGLIARA (J.) CHAUMET (P.) et coll. :
- Le test à la sueur chez les ulcéreux : à propos d'une expérience limitée.
IIIème journée Médic. Magrébine 2-5 mai 1967 à Tunis.

88.- LAURENCE (G.) :
- Iléus méconial
Revue du praticien : 1er octobre 1967.

89.- LELONG (M.) PETIT (P.) et coll. :
- Fibrose kystique du pancréas iléus méconial et atrésie du grêle : étude anantomophysiologique.
Arch. Fr. de Pediat., 1950/7/225.

90.- LEROY (W.M.) WISE (M.) EDDY (G) et coll :
- A therapic regimen for patients with cystic fibrosis
J. Pediat. 1964/1965/558.

91.- LESTRADET (H), JACOB (D.) et MENIBUS (C.H.) :
- Le test à la sueur : technique nouvelle applicable au nourrisson et au prématuré.
Arch. Fr. de Pédiat. 1959/16/475.

92.- LIBERMAN (J.) KURNICK (N.B.) :
- Proleslytic enzym activity and the role of desoxyribose nucleïc acid (D.N.A.) in systic fbrosis
Pediatrics 31/6/1028 - 1965

93.- LIETMAN (P.S.) DISANT'AGNESE (P.A.) et WONG (V) :
- Optic neuritis in cystic fibrosis of the pancreas role of chloramphenicol therapy
J.A.M.A. : 1964/189/924.

94.- LIOYD (A.) GRIMES (G.) et SCHAWSCHWAN (J.) :
- Chloramphenicol for long terme therapy of cystic fibrosis
J.A.M.A. 1963/184/1001.

95.- LOBECK (C.C.) HEBNER (D.) :
- Effect of age sex and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat.

96.- LOBECK (C.C.) et MC SHERRY (N.R.) :
- Réponse of sweat electrolyte concentration to 9 alphafluorodhydrocorLisone in patients with cystic fibrosis of the pancreas and their families
J. Pediat. 1963/62/393.

97.- LOWE (C.U.) MAY (C.D.) et REEDS (S.C.) :
- Fibrosis of the pancreas in infants and children a statistical study of clinical and hereditary features.
Amer. J. dis. Child 1949/78/349.

98.- LOWL (C.N.) ADLER (W) BROBERGER (O) WALSH NETER (L) :
- Mucopolysaccharide from patients with cysticfibrosis of the pancreas
Science 153, 1124, 1966.

99.- MAC INTOSH (R.) :
- Cystic fibrosis of the pancreas : 10 years of age
Acta. Poediat. Suppl. 43/469/1964.

100.- MALLET (R.) :
- Mucoviscidose : avant propos revue du praticien ler octobre 1967

101 : MANDL (R.) CORBIN (J.L.) et coll. :
- Sur un cas de mucoviscidose à évolution prolongée découvert à l'âge de 17 ans.
Arch. Fr de Pédiat. Janvier 66 n° 1

102.- MARIE (J.) SALET (J.) SEE (G.) :
- Forme oedemateuse et hypoprotidémique de la mucoviscidose avec contrôle anatomique.
Arch. Fr. de Pédiat. 1957/14/748.

103.- MARIE (J.) :
- Fibrose kystique du pancreas
- Strasbourg Medical 163/13/1962.

104.- MARKEL (J.J.) :
- Fibre cystic disease with unusual associated lesions.
J. Indiana Med Assoc. Dec. 1944/37/674.

105.- MARTIN (L.W.) LANDING (B.H.) NAKAI (H.) :
- Rectal biopsy as and aid in the diagnosis of diseases of infants and children
J. Pediat - 1963/62/197.

106.- MAUER (A.M.) BEST (C.D.) :
- Simple method for collection and analysis of sweat for chloride.
Amer. J. Dis. Child. 1956/92/160.

107.- MELKER (R.A.Ir) HILL (J.T.) KINCANNON (W.N.) :
- Meconium ileus : inspissated meconium with intestinal obstruction in the nex-born.
Sury - clin. N. Amer. 1964/44/ n° 6/1483.

108.- MESKIN (L.H.) BARBARD (B) WARWICK (W.I.) :
- Biopsy of the labial mucous salivary glands in cystic fibrosis
J.A.M.A. 1964/188/82.

109.- MOREAU (F.) :
- Centre de soins pour enfants atteints de mucoviscidose à l'hôpital héliomarin de Gliens
th-se Lyon 1965.

110.- MORIS (J.) :
- Firbose kystique du pancreas
Strasbourg med. 1962/13/163.

111.- NELSON (W.E.) :
- Ileus méconial.
Traité de Pédiatrie 7ème édition,
Librairie Maloine Paris 1961.

112.- NEZELOF (C.) et LANCRET (P.) :
- Lésions de fibrose myocardique au cours de la maladie fibrokystique du pancreas
Arch. + fr. de Pédiat. 1959/16/1035.

113.- NEZELOF (C.) :
- La mucoviscidose : données anatonéopathologiques élémentaires
Revue du Prativien : ler octobre 1967.

114.- NEZELOF (C.) :
- Données anatomopathologiques de la maladie fibro-kystique du pancréas
Le Pédiatre Parisien : 1965/11/7.

115.- NEZELOF (C.) :
- Etude anatomique des lésions élémentaires et des maladies du pancréas chez l'enfant
Thèse Médecine Parsi 1951.-

116.- OLIVER (W) WATSON (D.) :
- Effect of variation in sodium intake upon sweat electrolytes in children.
Amer. J. Dis. Child. 1964/107/170

117.- PAQUOT (J.P.) :
- L'iléus méconial forme rare d'obstruction néonatale
Revue med. Liège 1965/20/8.-

118.- PARKINS (R.A.) ROBIN (C.E.) DOBBINS (W.O.) :
- The diagnosis of cystic fibrosis by rectal suction biopsy
Lancet 1963/2/851.

119.- PAUPE (J.) :
- Comparaison de l'élimination sudorale du magnesium et du phosphore avec celle du calcium
Path et bio. 1959/7/688.

120- PITT (D.) :
- Fibrocystic disease or the pancreas
the medic. Journ. of Australia 1948 t.i - 167/174

121.- PONTZ (C.) :
- La Mucoviscidose
l'Hôpital 1963/51/437

122.- POTTER (J.L.) MATTHEWS (L.W.) LEMN (J.) et coll. :
- The composition of pulmonary scretion from patient with and without cystic fibrosis
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1963/106/692
Amer. J. Dis. Chil 1960/100/493.

123.- REIMTSMA (K.) DI SANT'AGNESE (P.A.) :
- Cystic fibrosis of the pancreas : intestinal absorption of fat and fathy acid lobelled with I 131
Pediatrics 22/3/325/1958.

124.- REPESSE (G.) :
- Maladie fibrokystique du pancréas : étude clinique, biologique et génétique - Thèse Paris 1958.

125.- SCHALLS (O.) et SCHALLS (S.S.) :
- Journal of biveh 1941/180/781

126.- SCHWASHMAN (H.) LLUBNER (H.) CATZELL (P.) :
- Mucovicidosis -
Advance Pediat. 1955/7/249
Year book Publishers Chicago.

127.- SCHWACHMAN (H) ANTONOWILZ (I) :
- The sweat test in cystic fibrosis
ann. N.Y. Acad. Sci. 1962/93/12.

128.- SCHWACHMAN (H.) KULCZYCKI (L.) et coll. :
- Cystic fibrosis of the pancreas as without pancreatic anzym deficienty,
Am. J. dis. Child. 1956/92/520.

129.- SCHWACHMAN (H) KULCZYCKI (L) et coll :
- Cystic fibrosis : 65 patients over 17 years of age Pediatrics 1965/36/689.

130.- SCHWACHMAN (H) CAHN (N) :
Studies in cystic fibrosis of the pancreas : a simple test for the detection of excessive chloride on the stin.
New England J. Med 1956/255/999.

131.- SLPHTON SMITH (R.) :
- Iron absorption in cystic fibrosis
Brit. Med. J. 1964/I/608.

132.- SNYDER (W.H.) et CLELAND (R.S.) :
- Stenosis of the pancreatic ducts in fibrocystic disease (a study of the ducts by Vinyl acetate tecnique)
Pediatrics 1962/29/633.

133.- SNYDER (W.H.) GWINN (J.L.) LANDING (G.H.) et coll :
- Fecal retnetion in children with cystic fibrosis
Pediatrics 1964/34/72.

134.- UMDENSTROCK (M.R.) :
- Mucoviscidose
Journal de Med. Bordereaux et du Sud Ouest
Page 261.

135.- WEBB (G) - GLIGLR (D) :
- Blood sweat tears - Abstraicts of the Canada Ped. Soc. Meeting (Winnipeg 1957).

136.- WLBB (G) DEGERBE (I.U.) :
- Acetylocysteïne as a mucolyticagent in clinical pratice
Clin. Med. 1964/71/1531

137.- WEIYLRS (H.A.) et VAN DE KAMER (J.H.) :
- Celiac disease and wheat sensitivity
Pediatrics 1960/25/127.

138.- HERNIER (M.) GILLY (R. et J.) RAVEAU (J.) BOVIER (M.) LAPIERRE (Lyon) :
- La nécrose myocardique et la mort subite au cours de la micoviscidose de l'enfant.
Pédiatrie : 1967, n° 8, p.93L